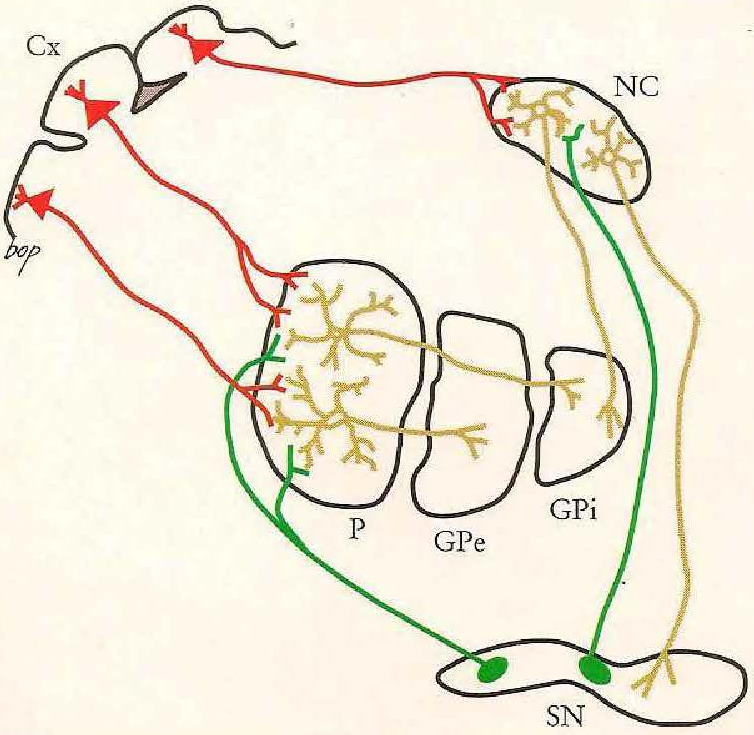

Elemente esenţiale de neurologie clinică

Dr. Bogdan O. Popescu
Prof. Dr. Ovidiu Băjenaru

EDITURA MEDICALĂ AMALTEA

ISBN 978-973-162-039-8

ELEMENTE ESENŢIALE DE NEUROLOGIE CLINICĂ

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României
POPESCU, BOGDAN O.

Elemente esenţiale de neurologie clinică /
dr. Bogdan O. Popescu, prof. dr. Ovidiu Băjenaru. -
Bucureşti : Amaltea, 2009
Bibliogr.

ISBN 978-973-162-039-8

I. Băjenaru, Ovidiu

616.8

© 2009 – Editura Medicală AMALTEA

ELEMENTE ESENŢIALE DE NEUROLOGIE CLINICĂ
Dr. BOGDAN O. POPESCU, Prof. Dr. OVIDIU BĂJENARU

Copyright © 2009 – Bogdan O. Popescu, Ovidiu Băjenaru

Toate drepturile acestei ediţii sunt rezervate autorilor.
Nici o parte a acestui volum nu poate fi reprodusă, în nici o formă, fără permisiunea autorilor.

Editor: Dr. M.C. Popescu-Drânda
Dr. Cristian Cârstoiu

Director executiv: George Stanca
Redactor: Oana Cristina Plăcintă,
Alina-Nicoleta Ilie, Olga Gâdea
Prepress: AMALTEA TehnoPlus
Tehnoredactare: Gabriela Căpitănescu
Paginare: Petronella Andrei, Gabriela Căpitănescu
Producţie: Mihaela Conea
Distribuţie: Mihaela Stanca, Daniel Mircea

OP 13 – CP 145 Bucureşti
internet: www.amaltea.ro
email: office@amaltea.ro

Tipar: EMPIRE Print – RomExpo, Bucureşti
tel.: 021 / 316 96 40, 031 / 405 99 99
email: print@empire.com.ro

ELEMENTE ESENŢIALE DE NEUROLOGIE CLINICĂ

Manual
pentru
studenţi

Dr. **Bogdan O. POPESCU** Prof. Dr. **Ovidiu BĂJENARU**

Editura Medicală AMALTEA
www.amaltea.ro

Lucrare apărută cu sprijinul companiei
GlaxoSmithKline (GSK) SRL

CUPRINS

INTRODUCERE ____ 7

NOŢIUNI GENERALE DESPRE MOTILITATE ____ 9

SINDROMUL DE NEURON MOTOR CENTRAL ____ 25

SINDROMUL DE NEURON MOTOR PERIFERIC ____ 31

GANGLIONII BAZALI ____ 34

CEREBELUL ____ 44

SENSIBILITATEA ____ 52

SINDROMUL VESTIBULAR ____ 60

SEMIOLOGIA AUDITIVĂ ____ 67

LIMBAJUL ŞI PRAXIA ____ 72

NEUROPATII PERIFERICE ____ 78

MIOPATIILE ____ 84

SINDROAMELE MIASTENICE ____ 92

BOALA PARKINSON ____ 102

MANIFESTĂRI EXTRAPIRAMIDALE MEDICAMENTOASE ____ 122

TREMORUL ESENŢIAL ____ 126

DISTONIILE ____ 128

COREEA ____ 132

BOALA WILSON ____ 138

EPILEPSIA ____ 141

BOLILE CEREBROVASCULARE
NOŢIUNI DE ANATOMIE A VASCULARIZAŢIEI CEREBRALE ____ 160

ACCIDENTELE VASCULARE CEREBRALE ISCHEMICE ____ 170

ACCIDENTELE VASCULARE CEREBRALE HEMORAGICE ____ 184

TROMBOZELE VENOASE CEREBRALE ____ 196

SCLEROZA MULTIPLĂ ____ 200

NEUROINFECŢIILE ____ 208

STAREA DE CONŞTIENŢĂ, SOMNUL ŞI ALTERĂRILE ACESTORA ____ 233

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ ____ 245

INTRODUCERE

Acest manual nu este nici pe departe exhaustiv. El încearcă să adune noţiunile de bază necesare unui student care începe studiul neurologiei. Am preferat, poate în contrast cu multe alte asemenea manuale, să prezentăm mai puţine elemente teoretice pe care să le explicăm însă mai bine. Intenţia noastră este de a îmbunătăţi de-a lungul timpului acest manual, prin ediţii ulterioare, şi de aceea orice sugestie de la studenţii sau colegii care îl parcurg este şi va fi mereu binevenită.

Manualul conţine şi noţiuni minime de neuroanatomie, neurofiziologie şi farmacologie, necesare pentru parcurgerea patologiei neurologice.

Notele de subsol au fost concepute cu scopul principal de a nu întrerupe prin paranteze curgerea logică a textului. Acestea conţin fie explicări ale unor termeni de specialitate, fie aducerea unor completări care pot satisface curiozitatea studenţilor studioşi. Cele câteva scheme, imagini şi tabele sunt concepute pentru a ilustra sau sistematiza noţiunile teoretice expuse.

Odată cu finalizarea acestui manual, mulţumim în primul rând studenţilor noştri, care prin întrebările şi nelămuririle lor de-a lungul anilor ne-au făcut să reflectăm în permanenţă la natura bolilor neurologice şi să căutăm noi înşine răspunsuri mai corecte şi mai puţin convenţionale.

În egală măsură, am dori să mulţumim colegilor noştri de catedră, Conf. Dr. Cristina Tiu, Dr. Ioana Mîndruţă, Dr. Raluca Nistor şi Dr. Mihai Vasile, pentru discutarea modului optim în care acest manual ar trebui elaborat şi pentru o colaborare extrem de importantă şi de lungă durată, cât şi doamnei Maria Niţoi, secretara catedrei, pentru eforturile depuse alături de noi în activitatea de zi cu zi.

Un real ajutor am primit şi de la reprezentanţii altor catedre de neurologie din Bucureşti şi din ţară, în încercarea comună de a optimiza la nivel naţional procesul didactic, atât în neurologie, cât

şi în activitatea ştiinţifică a Societăţii de Neurologie din România, care este strâns legată de modul în care ne instruim studenţii.

Nu în ultimul rând mulţumim familiilor noastre care ne-au susţinut în efortul de a aşterne pe hârtie această carte.

Autorii

NOŢIUNI GENERALE DESPRE MOTILITATE

Motilitatea voluntară necesită o succesiune de contracţii ale diferitelor grupe musculare care să facă posibilă realizarea unui act motor. Există multe structuri nervoase, atât centrale, cât şi periferice[1], care trebuie să fie integre şi funcţionale pentru ca un act motor să se desfăşoare normal. Acestea sunt: cortexul motor (unde se găsesc *neuronii motori centrali*), ganglionii bazali, cerebelul, măduva spinării şi trunchiul cerebral (la nivelul cărora se găsesc axonii neuronilor motori centrali sau aşa-numitul *fascicul piramidal*, căile motorii supraspinale non-piramidale şi pericarionii neuronilor motori periferici, precum şi o multitudine de neuroni intercalari care interconectează semnalizarea pe diferitele căi motorii), nervii periferici (care conţin mai multe tipuri de fibre, printre care axonii *neuronilor motori periferici*, care au pericarionul în cornul anterior medular), sinapsele neuromusculare (plăcile motorii) şi muşchii striaţi (scheletici). Astfel, clasic, calea motilităţii voluntare are ca suport anatomic neuronii motori centrali (primul neuron al căii) şi neuronii motori periferici (al doilea neuron al căii), sinapsele dintre aceştia fiind situate la nivelul cornului anterior medular (vezi figura 1). Asociat celor doi neuroni principali ai căii motorii propriu-zise, la nivelul măduvei spinării şi trunchiului cerebral se găsesc o serie de neuroni intercalari, prin intermediul cărora diferitele căi supraspinale şi segmentare modulează informaţia privind activitatea motorie care urmează să fie transmisă către muşchi prin neuronii motori periferici (calea motorie finală comună). În tot cazul,

[1] Noţiunea de central şi periferic se referă, în limbajul neurologic, la apartenenţa la sistemul nervos central (SNC) sau, respectiv, la sistemul nervos periferic (SNP). SNC cuprinde encefalul şi măduva spinării, iar SNP, nervii periferici (spinali, cranieni, autonomi).

mișcările voluntare normale, corecte, fine, nu s-ar putea desfășura doar prin activarea căii piramidale. *Ganglionii bazali*, care sunt interconectați cu cortexul premotor și motor, dar și cu cel parietal, temporal și occipital, au rolul de a participa la inițierea mișcării și la realizarea actului motor complex, integrat dinamic într-un comportament motor adecvat în fiecare moment existențial al individului, și de a asigura un tonus muscular optim pentru fiecare mișcare în parte. *Cerebelul* asigură coordonarea mișcărilor, cu reglarea rapidă și permanentă a tonusului grupelor musculare agoniste și antagoniste, adaptată perfect țintei actului motor plănuit.

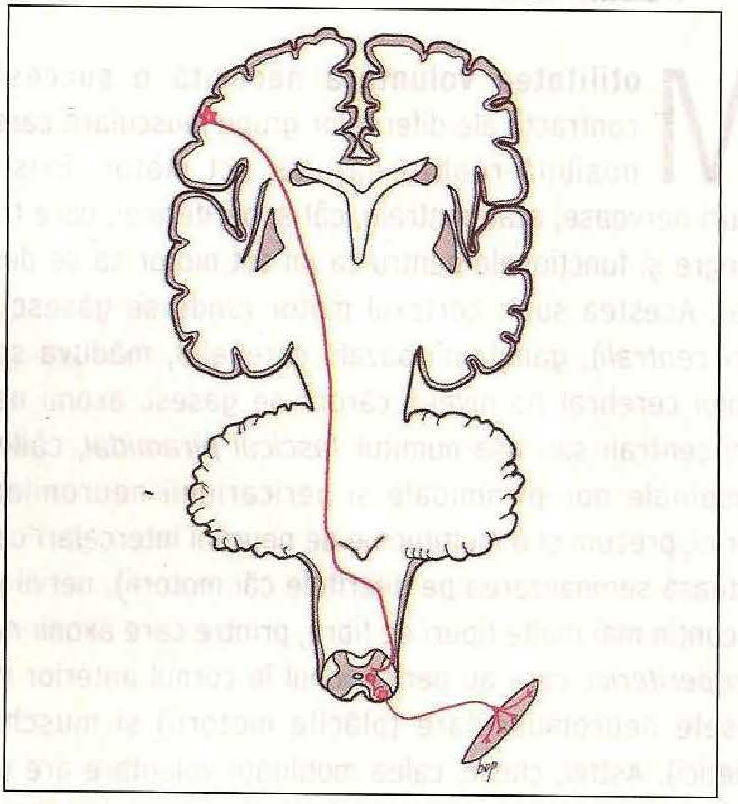

Figura 1. Reprezentarea schematică a căii motilității voluntare

Tractul piramidal (corticospinal)

Majoritatea pericarionilor neuronilor motori centrali sunt situați la nivelul cortexului cerebral, în girusul precentral, unde se găsesc aria motorie primară (aria 4 Brodmann[2]) și aria motorie secundară

[2] Ariile de reprezentare corticală a diferitelor funcții neurologice poartă și numere, după cum au fost descrise pentru prima dată de către Brodmann întâiul savant care a demonstrat că există arii corticale „specializate". În tot cazul, cercetarea din ultimele decenii a arătat că la

(aria 6). În tot cazul, anatomiştii au demonstrat că nu mai puţin de o treime dintre fibrele fasciculului piramidal îşi au originea la nivelul ariilor senzitive 3, 1 şi 2 de la nivelul lobului parietal, girusul postcentral. Figura 2A prezintă schematic localizarea acestor arii pe emisferele cerebrale. Aria motorie primară prezintă o somatotopie a grupelor musculare scheletice, prin aceasta înţelegându-se că populaţii diferite, învecinate, de neuroni, activează diferiţi muşchi ai segmentelor corpului (membru inferior, trunchi, membru superior, faţă, faringe, buze etc., vezi figura 2B). Întrucât în reprezen-

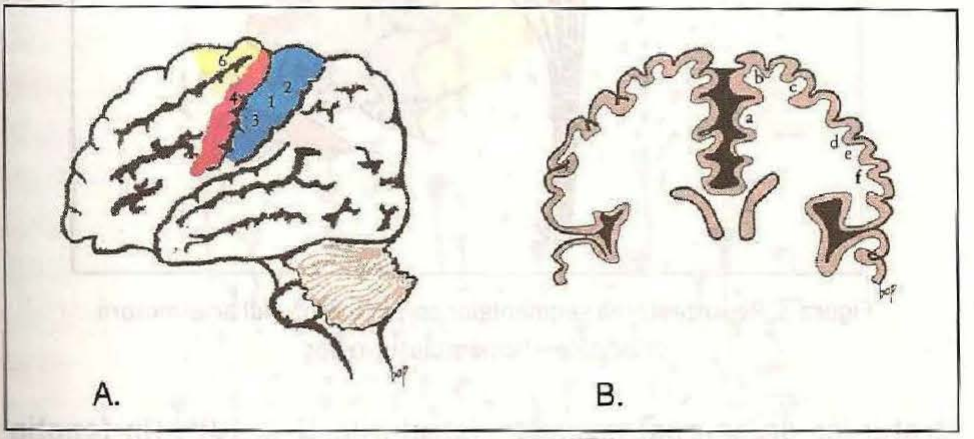

Figura 2. Localizarea ariilor motorii la nivelul cortexului cerebral. A. În clasificarea Brodmann, aria motorie principală (la nivelul girusului precentral) este aria 4, aria motorie secundară este aria 6, iar ariile senzitive de la nivelul lobului parietal, girusul postcentral, sunt ariile 3, 1 şi 2. B. În secţiune coronară, reprezentarea este: a – picior, b – membru inferior şi trunchi, c – membru superior, d – regiunea cervicală, e – faţă, f – limbă.

tarea corticală numărul de neuroni alocaţi fiecărui segment nu este proporţional cu masa musculară, ci mai degrabă cu numărul de grupe musculare care sunt capabile de contracţii independente, segmentele care execută mişcări mai elaborate au o reprezentare mai largă, acest fapt ducând la o imagine aparent „deformată" a corpului uman, care a fost denumită homunculus motor[3] (figura 3).

Din punct de vedere histologic, această arie corticală se caracterizează prin predominanţa neuronilor piramidali, care se găsesc în straturile corticale III şi V, cu o reprezentare slabă a

[2] (continuare) exercitarea fiecărei funcţii participă cu mult mai multe arii corticale decât s-a crezut iniţial. În această carte vom subînţelege că este vorba de descrierea lui Brodmann de fiecare dată când vom folosi arii corticale numerotate.

[3] Homunculusul motor uman a fost caracterizat pentru prima dată de către neurochirurgul canadian Penfield, care a stimulat cortexul unor pacienţi conştienţi pe masa de operaţie şi a observat ce grupe musculare se contractă.

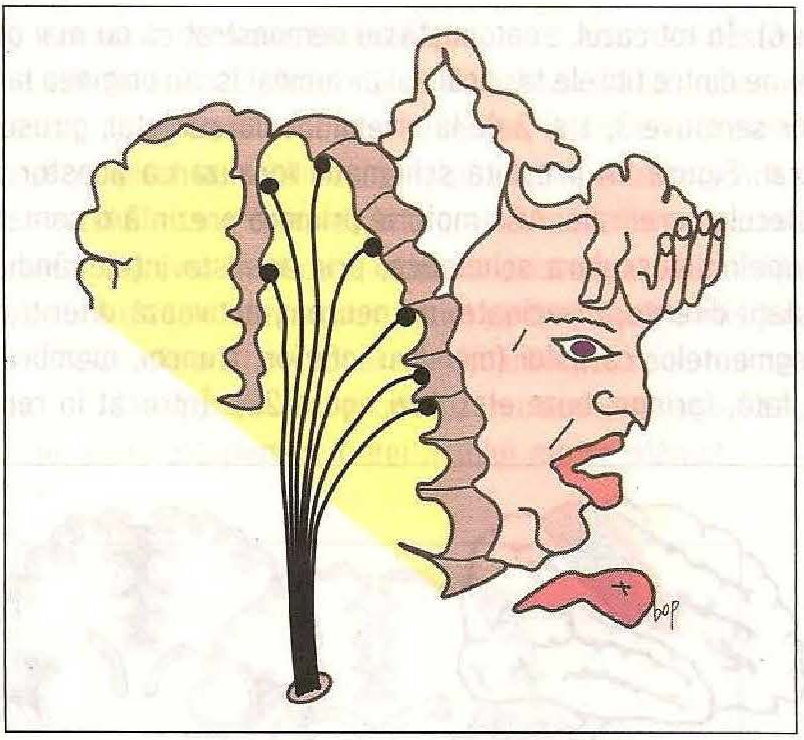

Figura 3. Reprezentarea segmentelor corpului la nivelul ariei motorii principale – homunculusul motor

straturilor de neuroni granulari (straturile II şi IV)[4]. Un fenotip neuronal caracteristic pentru ariile motorii (prezent atât în girusul precentral, cât şi în cel paracentral) este cel al celulelor piramidale gigante Betz, cu pericarioni cu dimensiuni până la 120 μm, care apar în stratul V. Studiile anatomice amănunţite au stabilit însă că numai 3-5% dintre axonii corticospinali aparţin celulelor Betz, majoritatea fiind axoni ai neuronilor piramidali de mici dimensiuni. Figura 4 schiţează organizarea pe straturi neuronale a cortexului cerebral.

Axonii care emerg de la nivelul ariei motorii au o orientare în evantai (compunând coroana radiată, vezi figura 3), după care fibrele corticospinale se strâng la nivelul capsulei interne (braţul posterior) într-un fascicul foarte condensat, pentru a străbate apoi trunchiul cerebral. La nivelul capsulei interne, fibrele îşi păstrează somatotopia, şi anume în genunchiul capsulei este reprezentată extremitatea cefalică (prin componenţa cortico-nucleară sau geniculată), apoi, în continuare, în braţul posterior dinspre anterior spre posterior, segmentele superioare ale corpului (membre superioare),

[4] Majoritatea cortexului cerebral uman este de tip isocortex, adică prezintă o citoarhitectură în şase straturi. Cortex de tip paleocortex sau arhicortex, cu mai puţine straturi neuronale, se întâlneşte totuşi la nivelul unor structuri cerebrale conservate de-a lungul evoluţiei (cum ar fi sistemul limbic).

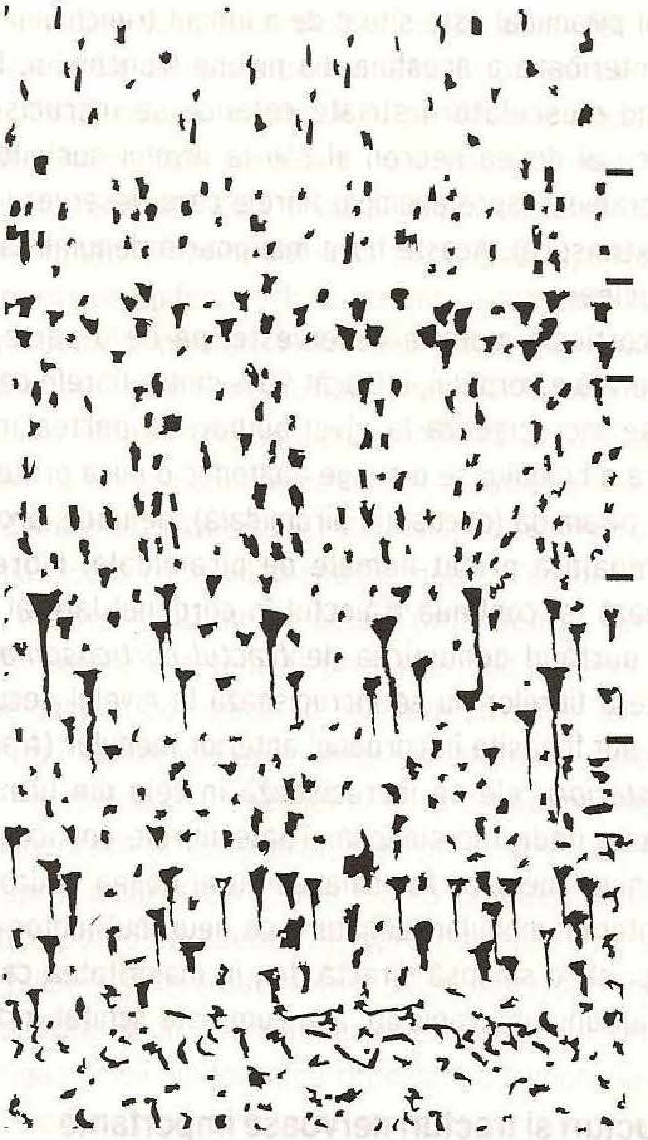

Figura 4. Schița organizării histologice, pe straturi neuronale (I-VI), a cortexului cerebral

trunchiul, iar posterior, segmentele inferioare (membre inferioare). În mezencefal, calea piramidală ocupă 3/5 mediane din partea cea mai anterioară a pedunculilor cerebrali (cincimea cea mai laterală şi respectiv cea mai medială fiind ocupate de fibrele cortico-ponto-cerebeloase), fibrele corespondente segmentelor superioare fiind situate medial, iar cele corespondente segmentelor inferioare fiind aşezate lateral. La nivelul punţii, fibrele piramidale sunt mai disociate, fără să mai aibă aspectul de fascicul compact ca în mezencefal, datorită prezenţei în baza punţii a numeroşi nuclei proprii care „îndepărtează" fibrele descendente motorii (acest aspect este foarte important pentru înţelegerea unor particularităţi topografice clinice în distribuţia deficitului motor în unele leziuni pontine, în particular în cazul accidentelor vasculare cerebrale).

Fasciculul piramidal este situat de-a lungul trunchiului cerebral, în partea anterioară a acestuia. La nivelul trunchiului, fibrele care corespund musculaturii striate cefalice se încrucişează şi fac sinapsă cu al doilea neuron al căii la nivelul nucleilor motori ai nervilor cranieni (spre exemplu fibrele care deservesc oculomotricitatea extrinsecă). Aceste fibre mai poartă denumirea de fascicul corticonuclear.

Aria corticală motorie deserveşte, pe de o parte, jumătatea contralaterală a corpului, întrucât 90% dintre fibrele căilor corticospinale se încrucişează la nivel bulbar. În partea inferioară şi anterioară a bulbului se distinge anatomic o mică protuberanţă, cu formă de piramidă (decusaţia piramidală), de unde, probabil, calea corticospinală a primit numele de piramidală. Fibrele care se încrucişează îşi continuă traiectul în cordonul lateral al măduvei spinării, purtând denumirea de *tractul corticospinal lateral*. O minoritate a fibrelor nu se încrucişează la nivelul decusaţiei piramidale şi pot fi găsite în cordonul anterior medular (*tractul corticospinal anterior*); ele se încrucişează în cele din urmă la nivelul segmentului unde fac sinapsă. Toate fibrele corticospinale care ajung la nivel medular fac sinapsă cu al doilea neuron al căii, în cornul anterior medular. Legătura cu neuronul motor periferic se face fie printr-o sinapsă directă, fie, în majoritatea cazurilor, prin intermediul unui interneuron, aşa cum este schiţat în figura 1.

Alte structuri şi tracturi nervoase importante pentru motilitate

Cortexul motor este conectat nu numai cu măduva spinării, ci şi cu corpul striat[5] şi, prin intermediul pedunculului cerebelos mijlociu de la nivelul punţii, cu cerebelul; fibrele acestor conexiuni sunt alăturate celor din tractul corticospinal. Alte neurocircuite care deservesc funţia motorie conectează cortexul motor, direct sau indirect, cu talamusul, nucleul roşu, substanţa neagră mezencefalică şi formaţiunea reticulată de la nivelul trunchiului cerebral.

Cerebelul exercită control asupra actului final motor prin poziţia sa particulară în structura sistemului nervos central, deoarece este aşezat „în paralel" cu axul căii motorii principale, primind informaţii atât de la scoarţa cerebrală, cât şi de la structurile

[5] Corpul striat este alcătuit din nucleul caudat şi putamen; aceşti nuclei fac parte din ganglionii bazali, funcţiile acestora se vor detalia la capitolul respectiv.

receptoare musculo-scheletice periferice. În acest fel, cerebelul are posibilitatea să compare permanent, în dinamică, comanda centrală cu „dimensiunea" realizării în periferie a acesteia, înregistrând astfel diferenţele între cele două tipuri de informaţie, iar diferenţa astfel rezultată este trimisă înapoi către structurile de comandă a motilităţii (în principal scoarţa cerebrală), care, pe baza acestei informaţii de tip feedback, vor trimite o comandă corectoare direct spre stucturile periferice. În felul acesta se realizează un control de cea mai mare finete asupra realizării în dinamică a mişcării comandate iniţial, într-o relaţie dependentă de realizarea efectivă a mişcării în fiecare unitate de timp. Cerebelul are o structură funcţională deosebită, adaptată acestei funcţii de control şi corecţie rapide şi dinamice a comportamentului motor. Cerebelul primeşte informaţiile despre actul motor actual (atât pentru componenţa fazică, cât şi pentru cea tonică) prin intermediul celor două căi spino-cerebeloase şi comunică cu celelalte structuri din SNC prin intermediul mai multor căi organizate somatotopic, care pornesc din scoarţa cerebeloasă (la rândul ei cu o organizare histologică extrem de riguroasă şi complexă), trec prin nucleii cerebeloşi şi merg apoi spre scoarţa cerebrală (calea cerebelo-dento-rubro-talamo-cortico-ponto-cerebeloasă), spre nucleul roşu, şi de aici spre olivele bulbare şi spre nucleii vestibulari. Apoi, prin intermediul scoarţei cerebrale şi al acestor nuclei din trunchiul cerebral, la care se adaugă nucleii din formaţia reticulată a trunchiului cerebral aflaţi în principal sub controlul căii cortico-reticulate, se exercită influenţele modulatoare asupra activităţii musculaturii scheletice. În acelaşi timp, toate aceste formaţiuni trimit informaţii înapoi spre scoarţa cerebeloasă. Nu în ultimul rând trebuie subliniat faptul că importanţa strategică a cerebelului în controlul comportamentului motor este cu atât mai mare cu cât acesta are un rol esenţial în realizarea şi funcţionarea memoriei comportamentale.

Ganglionii bazali sunt conectaţi cu cortexul motor, atât prin aferenţe, cât şi prin eferenţe. Fibrele de la nivel cortical fac sinapsă la nivelul corpului striat (fibre cortico-striate), care este conectat cu globus pallidus[6], de la nivelul căruia pleacă eferenţe către cortex, cu staţie la nivel talamic, astfel închizându-se bucla de feedback. O altă asemenea buclă neuronală cuprinde corpul striat, globus pallidus şi nucleul subtalamic. Privind extrem de simplist un sistem de o complexitate biologică remarcabilă, neurocircuitele care cuprind

[6] Globus pallidus face parte, împreună cu corpul striat, din ganglionii bazali.

ganglionii bazali reglează motilitatea în două sensuri: fie facilitează mişcările voluntare iniţiate de cortexul motor şi, simultan, le inhibă pe cele involuntare, fie invers.

Formaţiunea reticulată de la nivelul trunchiului cerebral are multiple funcţii, printre care şi să medieze motilitatea. *Fasciculul reticulospinal*, care conectează formaţiunea reticulată şi cornul anterior medular, are două contingente de fibre: pontin şi bulbar. Fibrele reticulospinale *pontine* facilitează contracţia muşchilor antigravitaţionali (fiind în mare măsură sinergice cu funcţia căii vestibulospinale). Dimpotrivă, similar fasciculului rubrospinal, fibrele reticulospinale *bulbare* facilitează contracţia flexorilor şi inhibă contracţia extensorilor.

Alte căi motorii supraspinale non-piramidale, care prin funcţia lor modulează activitatea motorie, găsindu-se însă sub un control de fond inhibitor al structurilor motorii superioare, şi care sunt dinamic dezinhibate numai pentru durate de timp limitate, sunt: *calea tectospinală* (care asigură mişcările automatico-reflexe oculocefalogire şi acusticocefalogire), *calea interstiţiospinală* (implicată în modularea mişcărilor capului şi ale globilor oculari), *calea rubrospinală* (care asigură facilitarea mişcărilor pe musculatura flexoare distală a membrelor, fără să fie astfel sinergică cu calea reticulo-spinală bulbară, care controlează musculatura posturală[7]), *calea vestibulospinală*[8] (care facilitează tonusul pe musculatura extensoare a trunchiului şi membrelor, având efecte, în bună măsură, dar nu în totalitate, sinergice cu activitatea căii reticulospinale pontine) şi calea *olivospinală* (aflată sub influenţa paleocerebelului şi nucleului roşu prin intermediul tractului central al tegmentului).

Notă clinică: Spasticitatea care însoţeşte deficitul motor în cadrul sindromului de neuron motor central (vezi mai jos) este nu numai un efect al lezării directe a fibrelor corticospinale, ci şi al lezării fibrelor adiacente celor corticospinale, cu rol în modularea mişcării voluntare şi tonusului muscular.

Neuronii motori periferici reprezintă segmentul final al căii motilităţii voluntare, făcând legătura între structurile nevraxiale[9]

[7] La om, spre deosebire de animalele inferioare lui, această cale are o importanţă funcţională mai mică ca urmare a dezvoltării căii cortico-spinale, care asigură realizarea mişcărilor voluntare de mare finețe prin activarea muşchilor flexori distali ai membrelor superioare.
[8] În condiţii experimentale, dezinhibiţia acestei căi este responsabilă în principal de postura de rigiditate prin decerebrare.
[9] Prin nevrax se înţelege sistemul nervos central.

de comandă şi control, pe de o parte, şi muşchii striaţi (structurile efectoare), pe de cealaltă parte. Pericarionii acestora se găsesc atât la nivelul nucleilor motori ai trunchiului cerebral, cât şi la nivelul cornului anterior medular, de aici trimiţându-şi axonii prin intermediul nervilor cranieni cu componentă motorie (oculomotor comun, trohlear, trigemen, abducens, facial, glosofaringian, vag, accesor şi hipoglos) sau al nervilor spinali, până la nivelul grupelor musculare inervate. Un singur neuron motor poate inerva de la câteva până la peste o mie de fibre musculare striate. Fiecare neuron constituie împreună cu fibrele musculare inervate o *unitate motorie*. În mod logic, în segmentele anatomice unde se pot realiza mişcări fine (de exemplu faţa sau degetele mânilor) există unităţi motorii cu un număr mic de fibre, pe când în segmentele care realizează mişcări grosiere şi care dezvoltă forţe importante (musculatura posturală şi cea a centurilor) unităţile motorii conţin un număr mare de fibre.

Pe lângă fasciculul piramidal, toate căile care participă la controlul şi reglarea motilităţii voluntare (fasciculele reticulospinal, rubrospinal, tectospinal, olivospinal) se termină la nivelul cornului anterior medular, facând sinapsă cu pericarionii neuronilor motori periferici, aceştia constituind ceea ce Sherrington a denumit „calea finală comună" a motilităţii voluntare.

Există mai multe tipuri de neuroni motori periferici, diferiţi ca morfologie şi funcţie. La nivelul cornului anterior al măduvei se identifică:

- motoneuronii α, care au pericarionul de dimensiuni mari şi care inervează fibrele *extrafusale*[10] ale muşchilor striaţi prin care se realizează mişcările voluntare;
- motoneuronii γ, cu pericarion de mici dimensiuni, care inervează fibrele intrafusale (de la nivelul fusurilor neuromusculare);
- neuronii **Renshaw**, care sunt interneuroni cu axoni recurenţi, cu rol de feedback negativ asupra motoneuronilor α.

Figura 5 ilustrează sinapsele la nivelul cornului anterior medular care reglează descărcările motoneuronilor.

Fibrele *corticospinale* conduc impulsuri care controlează mişcările rapide, fine, voluntare şi majoritatea fac sinapsă cu neuronii intercalari din cornul anterior medular (o parte mai mică direct cu motoneuronii α). Tractul reticulospinal îşi are originea la nivelul

[10] Extrafusal şi intrafusal se referă la raportul faţă de fusurile neuromusculare.

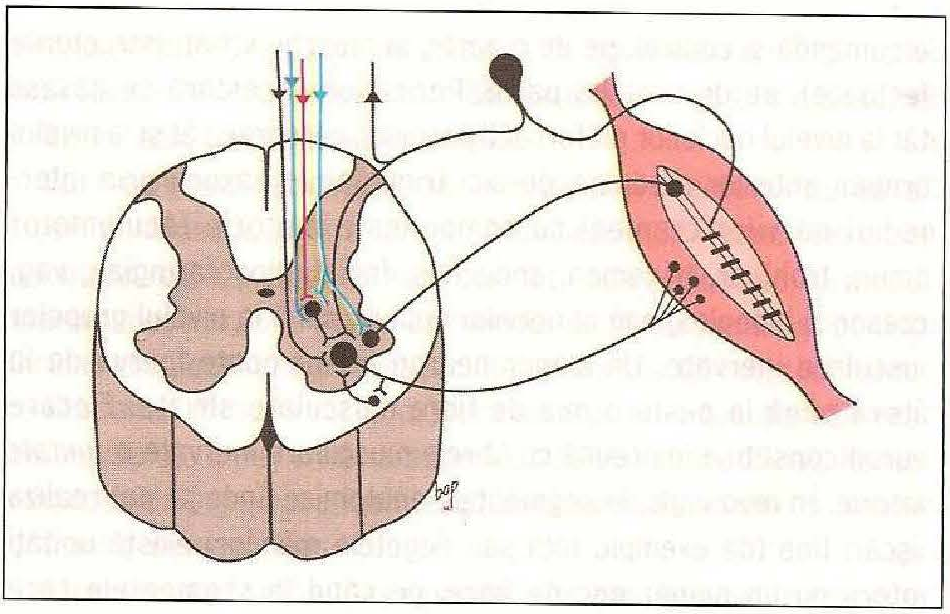

Figura 5. Căile descendente care reglează, la nivel medular, descărcările motoneuronilor. În verde: fasciculele vestibulospinal, olivospinal şi tectospinal. În roşu: fasciculul rubrospinal. În albastru: fasciculul reticulospinal. Mai sunt reprezentate (cu negru): fasciculul corticospinal, neuronul de buclă Renshaw, fibrele eferente α şi γ, fusul neuromuscular, placa motorie (sinapsa neuro-musculară), fibrele aferente senzitive care conduc impulsuri ale sensibilităţii proprioceptive.

formaţiunii reticulate din trunchiul cerebral şi are ca funcţie principală controlul tonusului musculaturii posturale, la care se asociază şi alte funcţii: inhibarea sau facilitarea mişcărilor voluntare (există fibre inhibitorii şi fibre facilitatorii – vezi „Formaţiunea reticulată"). De asemenea, tot prin intermediul acestui tract, hipotalamusul controlează descărcările simpatice şi parasimpatice. Tractul olivospinal face legătura între nucleii olivari inferiori (situaţi la nivelul bulbului rahidian) şi motoneuronii α şi γ. Tractul *vestibulospinal* îşi are originea la nivelul nucleilor vestibulari şi are o acţiune facilitatorie asupra muşchilor extensori şi inhibitorie asupra muşchilor flexori. Tractul *tectospinal* are pericarionii la nivelul coliculilor cvadrigemeni din mezencefal şi se ocupă cu controlul mişcărilor posturale reflexe în legătură cu funcţia vizuală. În fine, tractul *rubrospinal* face legătura între nucleul roşu mezencefalic şi motoneuronii α şi γ, având o funţie opusă tractului vestibulospinal, anume facilitatorie pentru muşchii flexori şi inhibitorie pentru muşchii extensori (vezi mai sus).

Activitatea tuturor acestor tracturi este necesară pentru reglarea permanentă a intensităţii şi calităţii mişcărilor voluntare.

La nivelul măduvei spinării, neuronii motori periferici care controlează grupele musculare proximale şi distale ale membrelor au pericarionii conglomeraţi la nivelul segmentelor cervical (pentru

membrele superioare) şi lombo-sacrat (pentru membrele inferioare). La nivelul segmentului toracal medular, inferior de nivelul T1, se găsesc numai pericarioni care inervează grupele musculare axiale.

Aşezarea acestor pericarioni respectă următoarele două reguli:

- cei care inervează musculatura *axială* şi *proximală* sunt dispuşi *medial,* iar cei care inervează musculatura *distală* sunt dispuşi *lateral;*
- cei care inervează muşchii *flexori* sunt dispuşi *dorsal* [11], iar cei care inervează muşchii *extensori* sunt dispuşi *ventral.*

Tipuri de mişcări

Pe lângă mişcările voluntare obişnuite, care sunt mişcări determinate conştient şi constau într-o serie de contracţii succesive ale variatelor grupe musculare şi care au un scop final (program motor), există şi alte categorii de mişcări, cum sunt cele automate şi cele reflexe.

Mişcările automate sunt succesiuni de mişcări relativ simple care se execută cel mai frecvent în acelaşi fel (în aceeaşi succesiune), dar care oricând pot fi controlate voluntar. Exemple de astfel de mişcări sunt clipitul, mersul, scrisul, mersul pe bicicletă, mestecatul, scărpinatul etc. Acestea se realizează fără control voluntar permanent. Cu toate acestea sunt mişcări care se conştientizează şi se poate interveni oricând voluntar pentru modificarea lor. Mişcările automate sunt fie moştenite genetic (clipitul, mersul, balansul braţelor în timpul mersului), fie încep ca mişcări voluntare şi prin repetiţia aceluiaşi program motor devin stereotipe. Pentru a înţelege, să ne imaginăm persoane care încep să practice un sport; la început mişcările sunt neîndemânatice şi mai lente, după un timp îndelungat de practică ele devin rapide, automate, stereotipe (spre exemplu bătaia mingii de baschet de podea). Un alt exemplu de acest tip este şofatul. La un începător toate gesturile sunt stângace, chiar dacă acesta înţelege logic ce trebuie să facă. Pe măsura exerciţiilor repetate, în luni, poate ani, gesturile devin naturale, automate. Cel mai complex exemplu de mişcări automate îl reprezintă scrisul, care iniţial se învaţă ca mişcare voluntară, sub formă de desen de elemente simple, iar prin repetiţie aceste mişcări

[11] Pentru aducerea-aminte a studenţilor, noţiunile de dorsal, respectiv ventral, sunt echivalente cu acelea de posterior, respectiv anterior.

se transformă în litere, cuvinte scrise, semne de punctuaţie, pe măsură ce scrisul devine o formă de expresie a limbajului şi nu un simplu exerciţiu grafic, în care individul nu mai „gândeşte" cum să deseneze (ca act motor) fiecare literă. Controlul mişcărilor automate se realizează prin integrarea unor arcuri reflexe care se închid la nivel spinal, cât şi prin neurocircuite complexe, la care participă trunchiul cerebral, cerebelul, ganglionii bazali şi cortexul motor, datorită unei componente a memoriei comportamentale (în realizarea căreia cerebelul şi ganglionii bazali au un rol major).

Mişcările reflexe se realizează datorită existenţei anatomice a unor arcuri reflexe înnăscute şi sunt generate de contracţii musculare involuntare care apar ca răspuns la stimuli externi sau interni. Acestea sunt independente de controlul structurilor superioare ale SNC (apar şi la animalele de laborator decerebrate), care însă le pot influenţa în sens facilitator sau inhibitor. În tot cazul, fasciculele descendente pot influenţa intensitatea mişcărilor reflexe (de exemplu astfel se explică exagerarea reflexelor osteotendinoase în sindromul piramidal, inhibiţia acestora în stări de anxietate etc.). În cazul în care stimulii periferici care declanşează mişcarea reflexă acţionează asupra receptorilor senzitivi cutanaţi, apar mişcări reflexe de retragere (de exemplu flexia unui membru care vine în contact cu un obiect fierbinte). Dacă stimulul acţionează mecanic asupra receptorilor de la nivelul tendoanelor şi muşchilor, apar mişcări reflexe de întindere musculară (de exemplu reflexele osteotendinoase).

Tipuri de reflexe care implică neuronul motor periferic şi tonusul muscular

Reflexele osteotendinoase (de întindere musculară, miotatice) sunt reflexe intrinseci[12], proprioceptive, monosinaptice[13], cu centrul reflex situat la nivelul măduvei şi respectiv trunchiului cerebral, ceea ce permite o viteză mare de realizare[14], absolut necesară adaptării lungimii fibrelor musculare la sarcina la care sunt supuse. Receptorii sunt reprezentaţi de terminaţiile anulospirale şi de terminaţiile „în eflorescenţă" de la nivelul fusurilor neuro-

[12] Reflexele intrinseci sunt acelea în care receptorii şi efectorii sunt localizaţi la nivelul aceluiaşi organ sau segment.

[13] Reflexele pot fi monosinaptice, atunci când arcul reflex conţine o singură sinapsă, sau polisinaptice, când arcul reflex conţine două sau mai multe sinapse.

[14] Timpul în care se desfăşoară acest tip de reflex este de aproximativ 1 ms.

musculare, iar calea aferentă este constituită din fibrele de tip Ia (caracterizate de conducere rapidă) şi de tip II (care au o viteză de conducere mai mică decât fibrele de tip I) din componenţa nervilor spinali, care au pericarionul în ganglionii dorsali. Aceşti receptori sunt stimulaţi de întinderea fibrelor musculare (alungirea muşchiului) care determină o alungire şi a fibrelor intrafusale (situate în paralel cu fibrele extrafusale de care sunt însă separate printr-o teacă conjunctivă proprie) care poate fi rapidă (stimul pentru fibrele de tip Ia) sau lentă, tonică (stimul pentru fibrele de tip II). Aceste fibre pătrund în măduvă prin rădăcina dorsală a nervilor spinali, trec prin cornul dorsal fără a face sinapse şi fac sinapsă la nivelul cornului anterior medular cu neuronii motori periferici de tip α, ai căror axoni care ies prin rădăcina anterioară a nervilor spinali, intră în structura nervilor periferici şi inervează fibrele musculare extrafusale (calea eferentă a reflexului), care, prin contracţie, scurtează lungimea muşchiului iniţial extins. Astfel, în momentul în care muşchiul suferă o întindere, receptorii intrafusali sunt stimulaţi, impulsul este condus prin fibrele Ia sau II (în funcţie de viteza de întindere şi pragul de stimulare al celor două tipuri de receptori, care este mai scăzut pentru terminaţiile anulo-spirale) şi apoi motoneuronii din cornul anterior comandă contracţia fibrelor extrafusale (efectorul reflexului), limitând întinderea excesivă a muşchiului, pe care îl protejează în acest fel de o întindere excesivă care, în extremis, ar putea duce la ruptură musculară. În controlul reflexului miotatic, un rol major îl joacă celulele Renshaw (vezi figura 5), localizate tot în cornul anterior medular stimulate de o colaterală a axonului neuronului motor α, care nu părăseşte teritoriul medular; stimularea acestor celule va genera apariţia unui potenţial de inhibiţie postsinaptică pe care celula Renshaw îl transmite prin axonul său pericarionului motoneuronului α, care el însuşi a determinat acest proces. Rolul biologic al celulelor Renshaw în controlul inhibitor dinamic al motoneuronilor α este foarte intens, aşa cum se poate observa în diferitele condiţii patologice care distrug sau inhibă celulele Renshaw şi care se manifestă clinic printr-o rigiditate musculară extrem de severă care poate pune uneori în pericol chiar viaţa individului, mai ales dacă afectează musculatura respiratorie. Aceleaşi impulsuri generate de către receptorii intrafusali declanşează nu numai contracţia muşchiului întins, ci şi relaxarea antagonistului acestuia[15], efect care este

[15] Prin stimularea interneuronilor spinali inhibitori de tip Ia.

denumit *inhibiție reciprocă*[16]. Figura 6 ilustrează schematic realizarea reflexului miotatic.

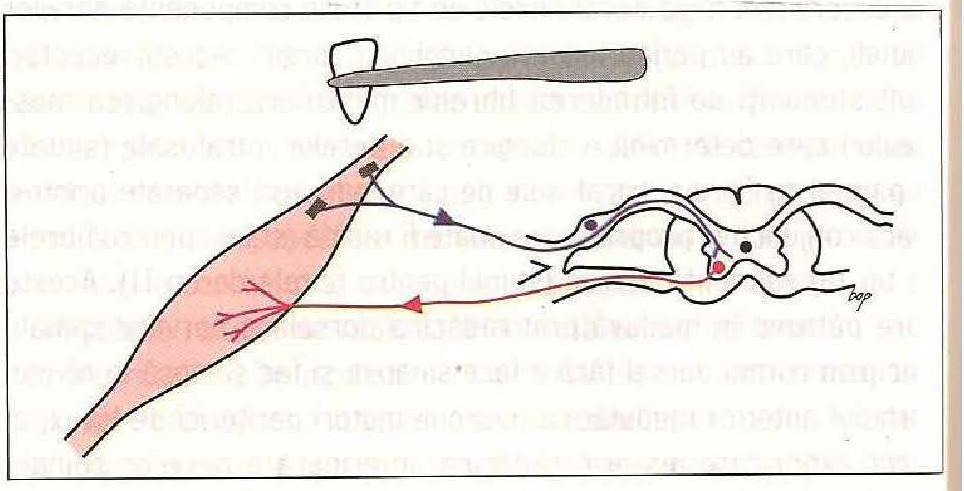

Figura 6. Arcul reflex care stă la baza reflexelor osteotendinoase. Percuția tendonului mușchiului stimulează receptorii de la nivelul fusurilor neuromusculare, impulsul este condus pe calea aferentă, reprezentată de fibre de tip Ia din nervii spinali (în albastru), cu pericarionul în ganglionii dorsali. Aceste fibre fac sinapsă direct cu motoneuroni α la nivelul cornului anterior medular (în roșu), care comandă contracția fibrelor extrafusale.

Reflexele tendinoase inhibitorii (miotatice inverse) sunt reflexe intrinseci, proprioceptive, polisinaptice. Receptorii se găsesc la nivelul tendoanelor musculare și sunt reprezentați de organele tendinoase Golgi, componenta aferentă este constituită de fibre de tip Ib (fibre cu cea mai mare viteză de conducere, ca și fibrele de tip Ia). Stimulul care declanșează activarea receptorilor este reprezentată de creșterea tensiunii la nivelul tendoanelor musculare (în condiții reale biologice generate de scurtarea lungimii fibrelor musculare) și are ca efect inhibiția contracției mușchiului omonim în momentul în care tensiunea atinge un anumit prag. Pe lângă inhibiția contracției mușchiului agonist, acest reflex declanșează și activarea tonică a mușchiului antagonist, având două roluri importante: protecția împotriva unei întinderi tendinoase exagerate (care în extremis ar putea conduce la dezinserție musculară) și informarea proprioceptivă a SNC în legătură cu gradul de întindere a diferitelor grupe musculare.

[16] Pentru a putea realiza o mișcare trebuie nu numai să contractăm o grupă musculară, dar să și relaxăm simultan grupa musculară antagonistă. Spre exemplu, contracția mușchiului biceps, care determină flexia antebratului pe brat, se însoțește de relaxarea tricepsului care este mușchiul antagonist, extensor. Inhibiția reciprocă este importantă nu numai pentru reflexul miotatic, ci și pentru coordonarea mișcărilor voluntare – astfel cortexul motor nu trebuie să trimită simultan impulsuri către două grupe musculare.

Reflexele de flexie (de retragere, de îndepărtare) au ca scop principal îndepărtarea corpului de stimulii nociceptivi şi sunt reflexe extrinseci[17], polisinaptice. Din cauza faptului că includ în arcul reflex mai multe sinapse, latenţa acestora este mai mare decât a reflexelor monosinaptice. Exemple tipice de reflexe de flexie sunt retragerea membrului superior la atingerea unui obiect fierbinte sau retragerea membrului inferior la călcarea pe un obiect ascuţit. În aceste cazuri, de la nivelul receptorilor cutanaţi, prin intermediul fibrelor nervoase senzitive de tip C sau delta, impulsul este condus la nivel spinal. Aceste fibre realizează aici sinapse cu interneuroni, atât excitatori, cât şi inhibitori. Interneuronii excitatori fac la rândul lor sinapsă cu motoneuronii care inervează grupele musculare flexoare, iar interneuronii inhibitori cu motoneuronii care inervează grupele musculare extensoare (inhibiţie reciprocă). Astfel, membrul la nivelul la care a fost perceput stimulul va reacţiona prin flexie şi îndepărtare de stimul. Rolul acestor reflexe este protectiv faţă de stimulii cu potenţial lezional din mediul exterior. Reflexele de flexie sunt în mod obişnuit însoţite şi de *reflexe de extensie încrucişate* (în timp ce la membrul stimulat se contractă flexorii, la membrul contralateral se contractă extensorii). Această reacţie are ca rol în primul rând consolidarea posturii – când flectăm unul dintre membrele inferioare avem nevoie de o contracţie musculară sporită la nivelul celuilalt pentru a putea păstra ortostaţiunea sau poziţia. Dorim să insistăm că funcţionarea reflexelor de flexie nu are nici o legătură cu durerea, care este percepută cortical ulterior faţă de momentul realizării acestor reflexe, al căror centru este situat la nivel medular.

Tonusul muscular reprezintă starea de contracţie parţială permanentă a muşchilor scheletici. Fibrele musculare nu prezintă grade diferite de contracţie, acestea nu pot fi decât fie contractate, fie relaxate. De aceea, un număr mai mic sau mai mare de fibre musculare sunt contractate la nivelul fiecărui muşchi scheletic; pentru a se evita epuizarea metabolică, aceste fibre care sunt contractate se schimbă în permanenţă. Reglarea tonusului muscular se face prin intermediul reflexelor miotatice şi miotatice inverse descrise mai sus. În plus, un rol important îl au motoneuronii γ de la nivelul cornului anterior medular (de mai mici dimensiuni

[17] Reflexele extrinseci sunt o categorie mai largă de reflexe, în care receptorii şi efectorii nu sunt localizaţi la nivelul aceluiaşi organ. Exemple de astfel de reflexe sunt reflexele cutanate (abdominale, reflexul cornean, cremasteric etc.), strănutul, reflexul acustic, reflexul velopalatin.

decât cei α), care inervează miofibrilele din structura fibrelor intrafusale din fusurile neuromusculare, reglând contracția permanentă a fibrelor intrafusale, pentru ca acestea să poată fi responsive la întindere și să declanșeze reflexul miotatic. Toate căile motorii supraspinale (vezi mai sus) fac sinapsă în cornul anterior cu motoneuronii α și/sau γ, exercitând, pe lângă transmisia comenzii motorii, o modulare a tonusului muscular de la nivelul centrilor motori superiori. Prin aceste mecanisme, tonusul muscular se găsește într-o permanentă ajustare care să permită diferite *posturi sau mișcări adecvate comportamentului* în fiecare moment al existenței individului.

Notă clinică. Leziunile cerebeloase pot genera hipotonie ipsilaterală, întrucât cerebelul are un rol facilitator asupra tonusului muscular. Mai precis, *paleocerebelul* primește aferențe proprioceptive de la nivelul mușchilor și tendoanelor (prin intermediul tracturilor spinocerebeloase și spinoreticulare – reticulocerebeloase) și trimite eferențe către neuronii motori periferici, îndeosebi de tip γ, prin tracturile vestibulospinal, reticulospinal și rubrospinal. În momentul în care scade tonusul, frecvența impulsurilor aferente către paleocerebel scade, acesta răspunzând prin eferențe, prin stimularea motoneuronilor γ, care se soldează cu creșterea tonusului.

SINDROMUL DE NEURON MOTOR CENTRAL

(sindromul piramidal)

Există o varietate mare de afecţiuni neurologice care pot include în tabloul clinic un sindrom piramidal. Exemple în acest sens sunt: accidentele vasculare cerebrale (ischemice sau hemoragice), traumatismele cranio-cerebrale şi vertebro-medulare, scleroza multiplă, tumorile cerebrale, scleroza laterală amiotrofică, variate neuroinfecţii (meningite, encefalite) etc.

Semnele clinice care se reunesc în cadrul sindromului piramidal sunt:

1. *Deficitul motor*, care se exprimă prin scăderea forţei musculare de diferite grade; clinic acesta se pune în evidenţă prin probe de pareză şi se poate cuantifica prin scale de deficit motor.
2. *Exagerarea reflexelor osteo-tendinoase* (ROT), care au o bruscheţe şi o amplitudine crescute. ROT sunt reflexe monosinaptice, intrinseci (vezi „Sindromul de neuron motor periferic"). Exemple sunt reflexele bicipital (C5-C7), stiloradial (C5-C7), tricipital (C6-C8), rotulian (L2-L4), achilean (L5-S2). ROT vii se însoţesc adesea de *clonus*, alt element semiologic al sindromului piramidal.
3. *Diminuarea (abolirea) reflexelor cutanate şi echivalentelor lor care se închid la nivelul unor mucoase externe* (abdominale – RCA, cremasteriene, cornean, velopalatin, faringian). Toate acestea sunt reflexe polisinaptice, extrinseci, a căror realizare este facilitată de funcţia normală a căii piramidale.

4. *Apariţia reflexelor patologice*[18], cum ar fi reflexul Babinski (şi echivalentele sale extensoare la membrele inferioare), reflexul Rossolimmo (şi echivalentele sale flexoare la membrele inferioare şi cele superioare), reflexul palmo-mentonier (Marinescu-Radovici), inepuizabilitatea reflexelor de linie mediană ale feţei ş.a.m.d.
5. *Spasticitatea,* care este o formă de hipertonie musculară specifică sindromului piramidal, care se caracterizează prin afectarea grupelor musculare „antigravitaţionale" (flexorii membrului superior şi extensorii membrului inferior) şi prin variaţia tonusului muscular în funcţie de gradul de întindere musculară (cedează „în lamă de briceag", spre exemplu când antebraţul e complet flectat pe braţ, tonusul este foarte crescut şi pe măsură ce antebraţul se extinde pasiv, tonusul scade). Afectarea tonusului se spune că este „elastică", în sensul că după modificarea pasivă a poziţiei segmentelor afectate de spasticitate, acestea revin relativ rapid, dar nu brusc, la poziţia iniţială. Spasticitatea la nivelul membrului inferior duce şi la o formă patologică de mers, şi anume „mersul cosit" (pacientul nu poate face flexia genunchiului pentru a ridica piciorul de pe sol şi atunci înaintează prin rotirea laterală a întregului membru inferior, mişcare similară cu mişcarea coasei).
6. *Sincineziile* sunt mişcări involuntare ale membrelor paralizate, cel mai frecvent asociate unor alte mişcări sau activităţi reflexe (spre exemplu mişcări involuntare în timpul căscatului, strănutului sau al mişcării voluntare a membrelor sănătoase). În funcţie de condiţiile de apariţie a sincineziilor se descriu trei tipuri de astfel de mişcări involuntare: *sincinezii globale* (contracţii globale ale membrelor paralizate declanşate de acte reflexe bruşte: căscat, strănut etc.), *sincinezii de imitaţie* (membrele paralizate schiţează o mişcare „în oglindă" faţă de mişcarea realizată cu forţă crescută contra unei rezistenţe cu membrele sănătoase) şi *sincinezii de coordonare* (când apar contracţii pe grupe musculare paralizate la un membru, atunci când acesta este deplasat activ, voluntar, prin acţiunea altor grupe musculare neafectate sau mai puţin afectate: de exemplu mişcarea

[18] Reflexele patologice sunt reflexe care nu apar la persoanele sănătoase, ci numai la cele cu leziuni ale tractului piramidal.

sincinetică de extensie a mâinii paralizate când se face ridicarea membrului superior respectiv prin acţiunea voluntară a musculaturii proximale active).

Adesea, studenţii se aşteaptă să găsească la un pacient cu sindrom piramidal toate semnele enumerate mai sus. De aceea credem că trebuie menţionat că foarte rar se întâmplă în clinică să vedem un bolnav care să prezinte toate semnele sindromului piramidal. În general, prezenţa a unul sau două semne este suficientă pentru a orienta diagnosticul clinic (spre exemplu asocierea deficit motor plus ROT vii sau chiar numai un reflex patologic clar).

Deficitul motor se denumeşte în limbaj neurologic în funcţie de *intensitate, localizare* şi *numărul membrelor afectate.* Astfel, dacă intensitatea deficitului este completă, totală (la nivelul segmentului respectiv lipseşte orice fel de mişcare voluntară), se vorbeşte de *plegie* (deficit plegic) sau *paralizie.* Dimpotrivă, dacă deficitul motor este numai parţial, independent de gradul afectării, se foloseşte termenul de *pareză* sau deficit paretic. Dacă deficitul motor afectează numai un membru este denumit *monopareză,* iar dacă afectează două membre, *hemipareză* (membrele de aceeaşi parte) sau *hemipareză cruciată* (un membru superior de o parte şi cel inferior contralateral) în timp ce, dacă sunt afectate ambele membre inferioare, este denumit *paraparează.* Termenul de *dipareză* este folosit cu referire la deficitul motor al ambelor membre superioare sau în teritoriul ambilor nervi faciali (dipareză brahială, respectiv dipareză facială). *Tripareza* semnifică afectarea a trei membre, iar *tetrapareza* desemnează deficitul motor la nivelul tuturor celor patru membre. Aşa cum deja am stabilit, dacă intensitatea deficitului justifică termenul de plegie, avem de a face cu monoplegie, hemiplegie, paraplegie, tetraplegie. Localizarea deficitului motor se denumeşte *brahială* pentru membrul superior, *crurală,* în cazul membrului inferior, stângă sau dreaptă, în funcţie de partea afectată. Exemple de deficite motorii denumite corect: hemiplegie stângă, monopareză crurală stângă, paraparează.

În funcţie de localizarea anatomică a leziunii tractului corticospinal, sindromul de neuron motor central poate avea anumite particularităţi determinate de reprezentarea somatotopică în acel segment. Spre exemplu, afectarea la nivel cortical generează un deficit motor cu o anumită ditribuţie, întrucât pericarionii de origine ai fibrelor piramidale sunt distribuiţi într-un volum cerebral vast. Astfel, o tumoră care se dezvoltă interemisferic (cum ar fi meningiomul care ţine de coasa creierului) se manifestă printr-un deficit

motor la nivelul membrelor inferioare[19], în timp ce un accident vascular ischemic în teritoriul superficial al arterei cerebrale medii se poate manifesta printr-un deficit motor *predominant* la față și la membrul superior (facio-brahial). Dimpotrivă, dacă leziunea este localizată inferior, la nivelul capsulei interne sau în mezencefal, întrucât toate fibrele piramidale sunt concentrate într-un volum mic, cel mai adesea leziunea le afectează pe toate în egală măsură, generând un deficit motor *egal distribuit* la nivelul unui hemicorp. La nivelul coroanei radiate, de obicei este vorba de leziuni de mici dimensiuni, cu deficite minime, dar care uneori se acumulează în timp, așa cum se întâmplă în demența vasculară sau în sindromul pseudobulbar vascular[20]. Așa cum arătam în capitolul precedent, datorită particularităților topografice ale căii piramidale la nivel pontin, în leziunile din baza punții (mai ales în accidentele vasculare cerebrale în teritoriul arterelor paramediane pontine), deficitul motor poate fi uneori mai limitat sau se poate să observăm combinații de deficit motor mai puțin așteptate în practica neurologică zilnică (precum diparezã brahială, paraparezã sau inabilitatea mâinii asociată cu discretă pareză facială centrală și dizartrie).

Pentru a deduce localizarea encefalică a leziunii, neurologii mai folosesc în clinică alte sindroame asociate sindromului piramidal. Spre exemplu, existența unei pareze de nerv oculomotor comun (ptoză palpebrală, midriază, strabism) contralaterală unui sindrom piramidal sugerează ca sediu al leziunii trunchiul cerebral, la nivelul pedunculului cerebral, în partea anterioară a mezencefalului (această situație definește sindromul altern[21] Weber). Leziunea fasciculului piramidal la nivelul punții se însoțește adesea de afectarea conexiunilor cerebeloase, ducând la instalarea unei hemipareze însoțite de ataxie[22] (hemipareză ataxică). Dacă leziunea este situată la nivel pontin însă este mai extinsă și caudală, pe

[19] Parapareza este cauzată rar de leziuni cerebrale parasagitale; în marea majoritate a cazurilor este expresia unei afectări medulare.

[20] Sindromul psudobulbar se referă la un tablou clinic cu deficite variate în sfera nervilor cranieni bulbari (disfagie, disfonie) și care se explică prin leziuni supranucleare, ale axonului neuronului motor central (de aici termenul de *pseudo*-bulbar. În acest sindrom mai apar: mers nesigur, cu pași mici, și plâns facil.

[21] Prin sindrom altern se înțelege o leziune la nivelul trunchiului cerebral care generează un tablou clinic neurologic în care sunt afectați nucleii nervilor cranieni, de o parte, și fibrele lungi, de aceeași parte, dar care conduc impulsuri spre sau de la hemicorpul contralateral. Astfel, clinic apar semne craniene, pe de o parte, împreună cu afectarea hemicorpului, de celalată parte.

[22] Ataxia este un semn clinic neurologic care se exprimă printr-un deficit de coordonare și care este în majoritatea cazurilor (însă nu întotdeauna) mărturia unei leziuni cerebeloase. Ataxia va fi discutată pe larg, într-un capitol separat.

lângă deficitul motor se asociază de partea opusă pareze de nervi cranieni (abducens şi facial), ai căror nuclei se găsesc la acest nivel (sindrom altern Millard-Gubler). Leziuni foarte întinse şi bilaterale ale emisferelor cerebrale, care afectează atât cortexul, cât şi substanţa albă subiacentă, pot duce la tetrapareză sau tetraplegie în cadrul *sindromului de decorticare*, caracterizat printr-o postură cu flexia membrelor superioare şi extensia trunchiului şi a membrelor inferioare, însoţită de stare de comă profundă. Afectarea masivă şi bilaterală a mezencefalului duce la *apariţia sindromului de decerebrare*, în care pacientul comatos prezintă o tetraplegie cu extensie completă la nivelul tuturor membrelor, trunchiului şi capului.

În cazul în care leziunea fasciculului piramidal se află sub decusaţia piramidelor, sindromul piramidal se exprimă de aceeaşi parte cu leziunea, iar în situaţia mult mai rară în care leziunea este localizată paramedian, chiar la nivelul decusaţiei piramidale apare hemipareză cruciată (deoarece unele fibre – cele situate medial – deja s-au încrucişat mai sus, în timp ce fibrele localizate mai lateral încă nu s-au încrucişat).

Leziunile căii piramidale *la nivel medular* sunt relativ uşor de recunoscut, pentru că nu afectează niciodată extremitatea cefalică (afectează numai membrele). Leziunile cervicale, în funcţie de etiologie, nivel segmentar, localizarea lor intra- sau extramedulară, pot determina tetrapareză, tripareză, paraparezã, dipareză brahială sau monopareză, de grade variabile de intensitate şi în diferite combinaţii. Leziunile localizate toracal sau lombar nu afectează niciodată membrele superioare, determinând paraparezã sau monopareză crurală homolaterală leziunii.

Graţie prezenţei semnelor inferior de nivelul leziunii şi asocierii unor alte semne generate de topografia afectării medulare, se pot întâlni tablouri clinice foarte sugestive pentru localizarea topografică a leziunii. Astfel:

- sindromul de neuron motor central se poate asocia cu semne de neuron motor periferic, în cazul în care pe lângă fasciculul cortico-spinal este afectat şi cornul anterior medular;
- *secţiunea medulară completă* brutal instalată (cel mai adesea în cadrul traumatismelor vertebro-medulare), se recunoaşte prin aşa-numitul *şoc spinal acut*, cu pierderea tuturor funcţiilor vegetative (continenţa sfincteriană, reglarea vasomotorie, anhidroză etc.), anestezie totală (tactilă, termoalgezică, proprioceptivă) sub nivelul leziunii, deficit

motor plegic (paraplegie sau, dacă leziunea este situată deasupra segmentului medular T2, tetraplegie), reflexe patologice;

- *hemisecţiunea medulară* (sindromul Brown-Séquard) produce *ipsilateral,* deficit motor cu spasticitate, tulburări vegetative, afectarea sensibilităţii profunde de tip mioartrokinetic şi vibrator şi o bandă de anestezie termoalgezică corespunzatoare nivelului leziunii, iar *contralateral,* afectarea sensibilităţii termo-algezice cu nivel sub localizarea leziunii;
- în cazul unei leziuni la nivel C4 sau superior, apare şi pareza muşchilor inspiratori, care poate duce la insuficienţă respiratorie.

SINDROMUL DE NEURON MOTOR PERIFERIC

Neuronii motori periferici pot fi lezaţi la nivelul pericarionilor (localizaţi medular sau în trunchiul cerebral), al rădăcinilor anterioare ale nervilor spinali sau al nervilor periferici (cranieni sau spinali). Sindromul de neuron motor periferic (SNMP) trebuie diferenţiat de sindromul de neuron motor central, de disfuncţiile plăcii neuromusculare şi de bolile musculare. Exemple de afecţiuni care să se caracterizeze semiologic prin SNMP sunt: scleroza laterală amiotrofică (în care mor progresiv motoneuronii de la nivelul cornului anterior), hernia de disc intervertebral (care poate genera o semiologie diversă, dar şi o afectare motorie în teritoriul unei singure rădăcini), poliradiculonevrita acută Guillain-Barré (afectare atât a rădăcinilor, cât şi a nervilor periferici), sindromul de tunel carpian (afectează strict un nerv periferic – nervul median).

Semnele clinice care caracterizează SNMP sunt:

1. *Deficitul motor* este rezultatul afectării căii motorii finale comune. Distribuţia deficitului motor ajută la diferenţierea de acela din sindromul piramidal, şi anume, apare numai în teritoriul afectat, care poate fi al unei rădăcini, al unui nerv periferic sau mai extins, în cazul în care afecţiunea cuprinde neuroni motori periferici sau nervi periferici la mai multe niveluri.
2. *Hipotonia* însoţeşte deficitul motor, repectând aceleaşi grupe musculare. Datorită acestei asocieri, se mai foloseşte uneori termenul de pareză flască. Aceasta este caracteristică SNMP şi ajută la diferenţierea de sindromul piramidal, în care deficitul motor se însoţeşte de hipertonie de tip spastic[23].

[23] Cu toate acestea, imediat după leziunile sistemului nervos central care afectează şi tractul piramidal, poate apărea în prima fază hipotonie musculară (de exemplu aşa-numitul „soc spinal") cu înlocuirea treptată a acesteia cu hipertonie de tip spastic (în zile, săptămâni).

Așa cum s-a menționat deja, hipotonie poate apărea și în leziunile cerebeloase.

3. *Diminuarea (sau abolirea) reflexelor osteotendinoase* este un alt element semiologic esențial. Aceasta poate surveni chiar înaintea apariției deficitului motor sau poate avea o intensitate disproporționată față de deficitul motor. Diminuarea ROT care apare în bolile musculare este întotdeauna proporțională cu gradul deficitului motor. În SNMP reflexele cutanate abdominale sunt conservate (ca și celelalte reflexe extrinseci, atât timp cât mușchii efectori nu prezintă o atrofie marcată).
4. *Contracții musculare spontane* ale grupelor musculare afectate pot face parte uneori din tabloul clinic. Acestea pot lua forma *fasciculațiilor*[24] (contracții dezorganizate ale unităților motorii în grupele musculare denervate care se pot observa la inspecție însă care nu deplasează segmentul respectiv) sau *fibrilațiilor* (contracții cu aceleași caractere, dar care se rezumă la fibre musculare izolate – acestea nu se pot observa la inspecție, ci numai prin examen electromiografic).
5. *Atrofia musculară (amiotrofia)* poate fi și ea mai importantă uneori față de gradul deficitului motor. Se instalează lent, în timp, la săptămâni după agresiunea asupra neuronilor motori periferici. Acest tip de atrofie se mai numește *secundară*, întrucât se produce ca urmare a lezării nervoase, și trebuie diferențiată de cea primară, care este întâlnită în bolile musculare[25]. *Reacția idiomusculară* reprezintă contracția musculară determinată de percuția mecanică a mușchiului. Aceasta este conservată o perioadă îndelungată în atrofiile musculare secundare și este alterată rapid în cele primare.

Ca și în cazul sindromului piramidal, în neurologie se folosesc criterii de diagnostic care folosesc la stabilirea localizării nivelului leziunii.

Astfel, în cazul în care este afectat cornul anterior medular (*leziune pericarională*), nu apare deficit de sensibilitate, ROT sunt afectate precoce, atrofia musculară este severă, deficitul motor

[24] Fasciculațiile nu apar exclusiv în SNMP. Multe persoane sănătoase prezintă fasciculații musculare benigne, care au ca factori predispozanți oboseala, frigul, anxietatea, exercițiul fizic recent.

[25] Biopsia musculară este capabilă să diferențieze atrofia musculară primară de cea secundară. Acest lucru este rareori necesar, întrucât examenele clinic și electromiografic sunt capabile să facă această diferențiere.

poate debuta asimetric. Examenul electromiografic arată în acest caz traseu neurogen, denervare cu reinervare variabilă (reducerea numărului de potenţiale de acţiune motorii, cu creşterea amplitudinii şi duratei acestora), viteze de conducere nervoasă motorie normale.

Sindromul radicular generează deficit motor izolat la nivelul miotomului inervat de rădăcina (rădăcinile) în cauză. Muşchii inervaţi de la nivelul mai multor rădăcini nu sunt în general afectaţi, spre deosebire de cei inervaţi numai de la nivelul rădăcinilor afectate, care prezintă deficit motor şi atrofie semnificative. Dacă pe lângă rădăcina anterioară este afectată şi cea posterioară, durerea localizată însoţeşte SNMP. Sindromul radicular recunoaşte drept etiologii afecţiuni compresive (tumori, hernii de disc), inflamatorii (radiculite), traumatice. În poliradiculonevrită există o afectare inflamatorie, atât a rădăcinilor, cât şi a nervilor periferici, aceasta are un caracter de multe ori generalizat afectând teritorii extinse şi evoluând cu tetrapareză, uneori şi cu insuficienţă respiratorie.

Plexurile nervoase sunt cel mai adesea afectate prin traumatisme, mai rar prin boli inflamatorii sau prin compresiuni locale (plexopatie). În acest caz, în funcţie de extensia leziunii, se pot combina caractere ale leziunilor radiculare cu acelea ale leziunilor de nervi periferici. În acest caz, asocierea deficitelor de sensibilitate la SNMP este o regulă.

Nervii periferici pot fi afectaţi în număr de unul *(mononevrită)* sau mai mulţi *(polinevrită)*. În funcţie de nervii afectaţi şi de etiologie, deficitul poate fi pur motor, pur senzitiv, mixt, asociind uneori şi un grad variabil de disfuncţie autonomă. Suferinţele nervilor periferici recunosc multiple etiologii, printre care: metabolice, toxice, carenţiale, inflamatorii, traumatice. În leziunile nervilor periferici, atrofia musculară se instalează mai lent şi este mai puţin gravă decât în afectarea pericarională.

GANGLIONII BAZALI

Denumirea de **ganglioni bazali** înlocuieşte din punct de vedere al denumirilor structurilor cerebrale termenul mai vechi de sistem extrapiramidal[26]. Rolurile fiziologice ale ganglionilor bazali sunt numeroase şi încă subiect al cercetării medicale. Tradiţional şi cel mai bine descris dintre acestea este rolul în *controlul activităţii motorii.* Trebuie de la început reţinut faptul că ganglionii bazali nu au conexiuni directe cu neuronii motori periferici şi realizează controlul motilităţii prin intermediul neuronilor motori centrali. O serie de neurocircuite de mare fineţe, cu sisteme excitatorii şi inhibitorii complicate, însă care permit un reglaj foarte fin, fac posibil ceea ce noi considerăm în mod obişnuit un comportament motor normal.

Pe scurt, ganglionii bazali sunt importanţi pentru iniţierea mişcărilor voluntare, sunt implicaţi în derularea mişcărilor automate, în menţinerea posturii şi intervin în controlul amplitudinii şi vitezei de operare a programelor motorii prin reglarea permanentă a tonusului muscular. Pe lângă funcţiile lor clasice legate de motilitate, studii mai recente demonstrează că ganglionii bazali sunt esenţiali şi pentru procesele cognitive, pentru percepţie şi comportament.

Localizarea şi structura ganglionilor bazali

Ganglionii bazali reprezintă un set de nuclei[27] nervoşi aşezaţi la baza creierului, în profunzimea emisferelor cerebrale, care au

[26] Termenul de *extrapiramidal* este foarte ambiguu, cel puţin din punct de vedere formal: teroretic ar putea include toate structurile care nu fac parte din sistemul piramidal. Mai mult, *sindromul extrapiramidal*, noţiune de semiologie neurologică, includea mai multe variante, cum sunt sindromul parkinsonian şi sindromul coreic. Pentru aceste motive şi mai ales pentru a înlesni deprinderea acestor noţiuni de către studenţi, ne vom strădui să folosim cât mai rar termenul extrapiramidal pe parcursul acestei cărţi.

[27] Termenul de *nucleu* semnifică, în neurologie şi neuroanatomie, o aglomerare de pericarioni în sistemul nervos central. Nu trebuie confundat cu nucleul celular sau cu alte înţelesuri ale cuvântului.

funcţii variate. Dintre aceştia, cu funcţii relevante pentru motilitate sunt *nucleul caudat*, *putamenul* şi *globus pallidus*, care sunt conectaţi funcţional cu alte două structuri care nu aparţin ganglionilor bazali, şi anume, *substanţa neagră*[28] (aparţine mezencefalului) şi *nucleul subtalamic*[29] (aparţine talamusului ventral). În egală măsură, în cadrul ganglionilor bazali se găsesc şi alţi nuclei, care nu sunt implicaţi în controlul activităţii motorii, cum ar fi *nucleul accumbens* (implicat în circuitele legate de motivaţie şi plăcere) şi *nucleul Meynert*[30] (principala sursă de inervaţie colinergică a cortexului cerebral, implicat în memorie şi cogniţie) – care sunt situaţi împreună în partea ventrală a grupului ganglionilor bazali. De asemenea, în vecinătate se găseşte *complexul amigdalian*, care aparţine funcţional sistemului limbic, şi ale cărui funcţii sunt legate de comportamentul emoţional (reacţii de frică, furie, agresivitate)[31]. *Claustrumul* este format dintr-o foiţă fină de substanţă cenuşie şi este despărţit de suprafaţa laterală a putamenului prin capsula externă (substanţă albă) – funcţia acestuia nu este bine cunoscută.

Clinicienii şi neuroanatomiştii folosesc mai multe denumiri ale diferitelor părţi ale ganglionilor bazali. Acestea îşi au originea în aspectul macroscopic sau forma acestor structuri. Pentru a le înţelege şi a le reţine mai uşor, sunt prezentate în tabelul 1, cât şi în figura 7, care reprezintă aceşti nuclei în secţiune transversală şi coronară.

Tabelul 1. Denumirea segmentelor anatomice ale ganglionilor bazali

Denumire	Alcătuire sau sinonime
Nucleul lentiform	Putamen + Globus pallidus
Corpul striat	Nucleul caudat + Nucleul lentiform
Neostriat	Nucleul caudat + Putamen
Paleostriat	Globus pallidus
Arhistriat	Complexul amigdalian

[28] Numele de substanţă „neagră" provine din descrierea macroscopică a acestei structuri. Neuronii din pars compacta (situaţi în partea dorsală a substanţei negre) conţin, pe lângă dopamină şi melanină, pigment de culoare neagră răspunzător pentru aspectul macroscopic. În pars reticulata (situată ventral), neuronii conţin dopamină şi fier, ceea ce generează un aspect macroscopic roşiatic.

[29] Cunoscut şi ca nucleul lui Luys, după numele lui Jules Bernard Luys, care l-a identificat pentru prima dată, în anul 1865.

[30] Nucleul bazal Meynert suferă leziuni patologice importante în boala Alzheimer.

[31] Lezarea bilaterală a complexului amigdalian determină sindromul clinic Klüver-Bucy, care a fost descris la maimuţe de laborator. Acesta se caracterizează prin lipsa reacţiilor de frică sau de agresivitate, apetit crescut, hipersexualitate cu pierderea discriminării heterosexuale. În cadrul acestui sindrom, memoria nu este afectată.

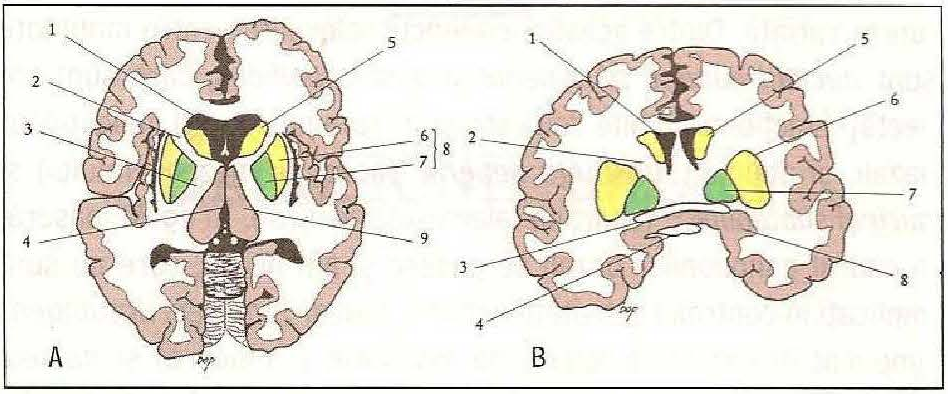

Figura 7. Nucleii de la nivelul ganglionilor bazali. A. Secțiune transversală prin creier la nivelul ganglionilor bazali. 1 – ventriculul lateral, 2 – capsula internă (brațul anterior), 3 – capsula internă (brațul posterior), 4 – ventriculul III, 5 – nucleul caudat, 6 – putamenul, 7 – globus palidus, 8 – nucleul lentiform, 9 – talamusul. B. Secțiune coronară prin creier la nivelul ganglionilor bazali. 1 – ventriculul lateral, 2 – capsula internă, 3 – comisura anterioară, 4 – chiasma optică, 5 – nucleul caudat, 6 – putamenul, 7 – globus palidus, 8 – amigdala.

Corpul striat este situat lateral și anterior de talamus, de fiecare parte, și este traversat de fibrele substanței albe din capsula internă[32]. Este alcătuit din *nucleul caudat* și *nucleul lentiform.* Nucleul caudat este situat în imediata vecinătate a ventriculului lateral, lateral de talamus și are forma unei virgule așezată în plan sagital, fiind alcătuit din trei porțiuni (capul, corpul și coada nucleului caudat). Din punct de vedere anatomic, capul nucleului caudat se continuă anterior și inferior cu putamenul, în timp ce coada acestuia se continuă anterior cu nucleul amigdalian. Nucleul lentiform se găsește lateral de brațul posterior al capsulei interne[33], care îl desparte de talamus. Lateral este despărțit de claustrum prin capsula externă. Nucleul lentiform este alcătuit din *putamen,* așezat lateral, și *globus pallidus,* așezat medial. Globus pallidus (sau globul palid) are două segmente, extern și intern, cu funcții diferite. Este important de reținut că putamenul și nucleul caudat alătuiesc, din punct de vedere funcțional, aceeași structură, fiind despărțite spațial în timpul embriogenezei cerebrale, și de aceea termenul de neostriat are o semnificație funcțională.

[32] De altfel, denumirea de „striat" provine tocmai de la aspectul dat de fibrele nervoase care traversează masele de substanță cenușie ale acestor nuclei.

[33] Capsula internă nu conține numai fibrele tractului piramidal, ci toate fibrele de proiecție (ascendente sau descendente), care conectează cortexul cerebral și talamusul cu trunchiul cerebral, cerebelul, măduva spinării. Inclusiv conexiunile cortico-striate fac parte din capsula internă.

Conexiunile şi fiziologia ganglionilor bazali

Pentru a înţelege fiziologia ganglionilor bazali este mai întâi necesar să statuăm modul în care aceştia sunt conectaţi cu alte structuri cerebrale. Atât ganglionii bazali, cât şi substanţa neagră şi nucleul subtalamic sunt staţii ale unor circuite („bucle") subcorticale în care sunt conectaţi cu ariile care conţin neuroni motori centrali. Aceste arii sunt: aria motorie primară, cortexul premotor şi trunchiul cerebral. Neuronii din ganglionii bazali descarcă impulsuri atât *înainte*, cât şi în timpul efectuării unei mişcări[34]. Efectul acestor descărcări către neuronii motori centrali este necesar pentru o iniţiere normală a mişcărilor voluntare. De aceea, leziunile ganglionilor bazali se soldează cu dificultate în iniţierea, dar şi în oprirea mişcării[35]. Activitatea neuronilor motori centrali este anormală fără controlul exercitat de ganglionii bazali.

Conexiunile ganglionilor bazali sunt organizate structural şi funcţional, în sensul că „poarta de intrare" a informaţiei (sau locul de proiecţie a *aferenţelor*) este corpul striat, iar „exitul" sau aria care trimite *eferenţe* este globul palid intern (la care se adaugă substanţa neagră – pars reticulata). Corpul striat primeşte ca aferenţe axoni de la nivelul cortexului cerebral, care fac sinapsă cu *neuronii medii ţepoşi*[36], aceste sinapse folosind glutamatul[37] drept neurotransmiţător. Aceştia au rolul de a integra impulsuri provenite de la cortex, talamus şi trunchiul cerebral. Axonii acestor neuroni se proiectează mai departe către globul palid intern şi substanţa neagră pars reticulata (vezi figura 8). Astfel, nucleul caudat primeşte aferenţe de la ariile motorii care controlează mişcările globilor oculari (lobul frontal) şi de la ariile corticale de asociaţie multimodale (toţi lobii cerebrali), în timp ce putamenul primeşte aferenţe de la ariile motorii şi premotorii (lobul frontal), ariile senzitive somatice primare şi secundare (lobul parietal), aria de asociaţie auditivă (lobul temporal) şi aria vizuală secundară (lobul occipital). Este de remarcat că aproape toate ariile corticale sunt conectate cu ganglionii bazali (excepţii sunt numai aria vizuală

[34] Este de remarcat faptul că aceşti neuroni descarcă impulsuri primii – *anticipează* activarea celor corticali.

[35] Oprirea unei mişcări seamănă, din punct de vedere al comenzii corticale, cu iniţierea unei mişcări, întrucât pentru oprire este necesară contracţia grupei musculare antagoniste celei care a iniţiat mişcarea.

[36] „Medium spiny neurons" în engleză, sunt denumiţi aşa din cauza numărului mare de dendrite.

[37] Glutamatul este principalul neurotransmiţător excitator din sistemul nervos central.

primară şi aria auditivă primară). Calea corticostriată, ale cărei fibre se găsesc în capsula internă, este segregată multifuncţional. În acelaşi mod, corpul striat este organizat topografic, fiind împărţit în zone funcţionale care corespund cu aferenţele primite. În cele ce urmează vom prezenta însă numai neurocircuitele cu rol în controlul funcţiei motorii.

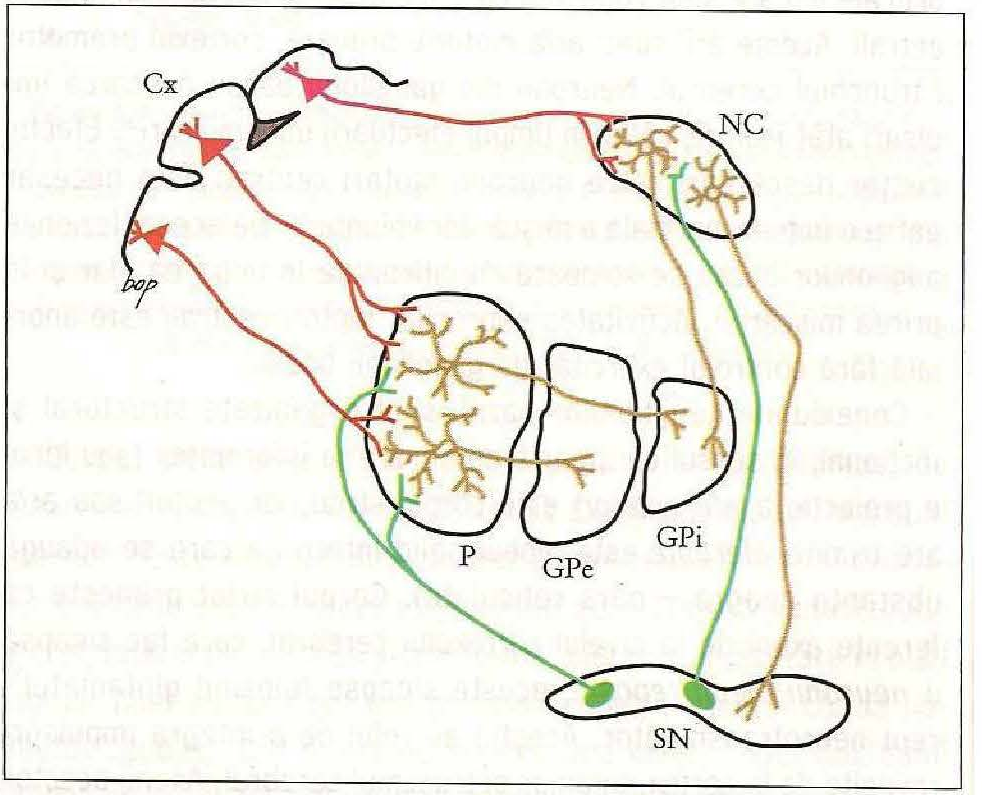

Figura 8. Schema neurocircuitelor de la nivelul ganglionilor bazali. În maron – neuronii medii ţepoşi, de la nivelul putamenului (P) şi nucleului caudat (NC). Aceştia primesc aferenţe de la cortex (Cx) – neuroni piramidali (în roşu) şi de la substanţa neagră (SN) – neuroni dopaminergici (în verde). Neuronii medii ţepoşi îşi proiectează axonii la nivelul globului palid extern (GPe) şi globului palid intern (Gpi).

Pe lângă fibrele corticostriate glutamatergice, la nivelul neuronilor medii ţepoşi din striat mai fac sinapsă şi axonii neuronilor dopaminergici cu pericarionul în substanţa neagră – pars compacta. Această cale care foloseşte ca neurotransmiţător dopamina, este denumită nigro-striată şi are un efect *modulator* asupra conexiunii cortico-striate.

Calea directă. Înainte de iniţierea unei mişcări, neuronii medii ţepoşi din striat îşi cresc rata de descărcare de impulsuri (în repaus, aceştia sunt inactivi, au o frecvenţă redusă de descărcare). Aceşti neuroni cu activitate *fazică* sunt inhibitori, folosind ca neuro-

transmiţător acidul gaba-aminobutiric (GABA)[38]. Axonii lor se proiectează la nivelul globului palid intern şi al substanţei negre – pars reticulata (care, din punct de vedere funcţional, face parte din globul palid intern). Spre deosebire de neuronii medii ţepoşi din striat, neuronii globului palid intern au o rată mare de activitate spontană (în repaus sunt activi, au activitate *tonică*). Aceşti neuroni sunt tot inhibitori, GABA-ergici, axonii lor făcând sinapsă cu nucleii ventrali anterior şi lateral din talamus. Neuronii talamici sunt excitatori şi sunt în continuare conectaţi cu cortexul cerebral, astfel închizându-se bucla cortico-striato-palido-talamo-corticală. De la nivelul substanţei negre – pars reticulata se realizează acelaşi tip de conexiune inhibitorie, însă fără staţie talamică, direct la nivelul coliculilor superiori, care coordonează mişcările globilor oculari. Figura 9 ilustrează neurocircuitele prezentate, care alcătuiesc aşa-numita *cale directă*.

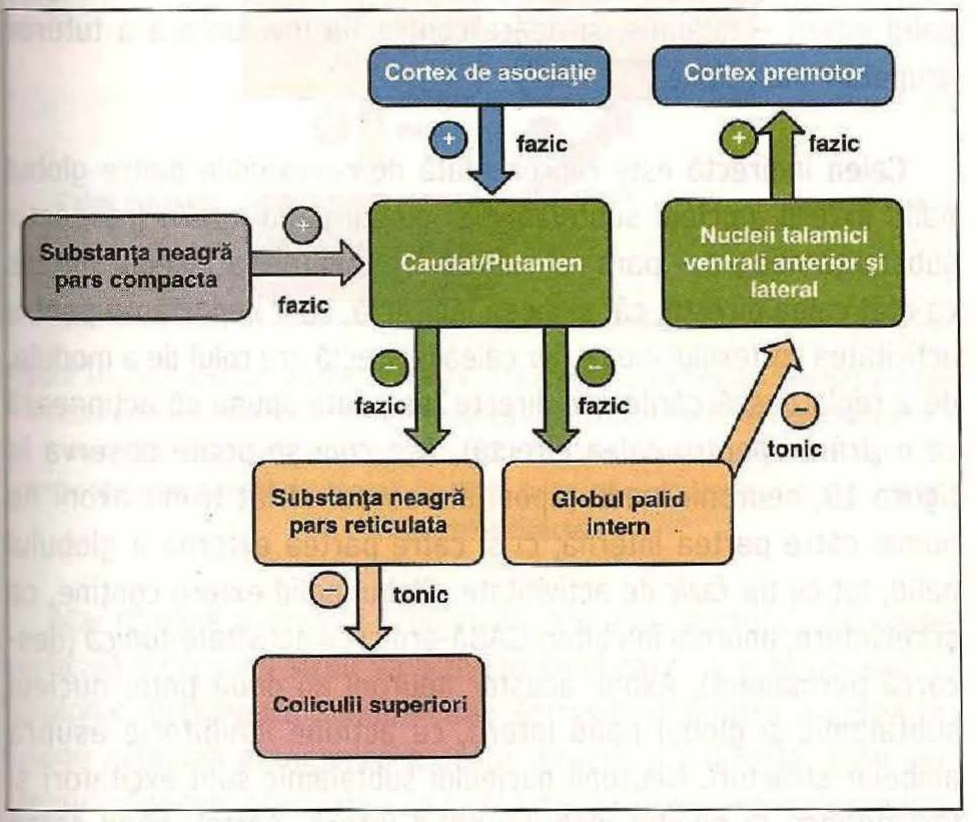

Figura 9. Reprezentarea schematică a căii directe cu precizarea acţiunii excitatorii (reprezentată prin semnul plus) sau inhibitorii (reprezentată prin semnul minus) ale diferitelor componente ale ganglionilor bazali.

[38] GABA (gamma amino butyric acid) este principalul neurotransmiţător inhibitor din sistemul nervos central.

Sensul biologic final al acestor conexiuni este următorul: *în repaus* predomină activitatea inhibitorie a globului palid intern (cu descărcări continue), care, inhibând nucleii talamici, inhibă cortexul motor şi astfel previne mişcările nedorite, aleatorii. Dimpotrivă, când *se iniţiază o mişcare*, de la nivel cortical (cortex de asociaţie, cortex premotor) se descarcă impulsuri asupra striatului, care mai departe inhibă globul palid intern, care astfel nu îşi mai exercită inhibiţia continuă asupra talamusului, eliberarea acestuia de sub inhibiţie ducând la descărcări excitatorii talamo-corticale, care permit depolarizarea neuronilor motori centrali şi astfel trimiterea de impulsuri pe calea piramidală. Într-o propoziţie, când se iniţiază o mişcare, efectul global este de *dezinhibiţie* a cortexului motor.

Notă clinică. În criza epileptică generalizată tonico-clonică o populaţie neuronală corticală (focar) cu acţiune excitatorie anormală depăşeşte activitatea inhibitorie normală, generată via glob palid intern – talamus, şi apare contracţia involuntară a tuturor grupelor musculare.

Calea indirectă este reprezentată de conexiunile dintre globul palid extern, nucleul subtalamic şi globul palid intern (respectiv substanţa neagră – pars reticulata). Trebuie de la început înţeles că atât calea directă, cât şi calea indirectă, sunt importante pentru activitatea cortexului motor, iar calea indirectă are rolul de a modula, de a regla descărcările căii directe (se poate spune că acţionează ca o „frână" pentru calea directă). Aşa cum se poate observa în figura 10, neuronii medii ţepoşi din corpul striat trimit axoni nu numai către partea internă, ci şi către partea externă a globului palid, tot cu tip *fazic* de activititate. Globul palid extern conţine, ca şi cel intern, neuroni inhibitori GABA-ergici cu activitate *tonică* (descarcă permanent). Axonii acestor neuroni au două ţinte: nucleul subtalamic şi globul palid intern, cu acţiune inhibitorie asupra ambelor structuri. Neuronii nucleului subtalamic sunt excitatori şi fac sinapsă la nivelul globului palid intern. Astfel, când calea indirectă este activată, se stimulează globul palid intern, cu acţiune finală inhibitorie asupra neuronilor motori centrali via talamus deci *se inhibă* mişcarea. Urmărind schema prezentată în figura 10, să încercăm să înţelegem funcţionarea căii indirecte. Când corpul striat este stimulat de la nivel cortical, inhibă globul palid extern, care nu mai inhibă nucleul subtalamic, care stimulează globul palid intern şi care astfel inhibă mişcarea (opunându-se astfel căii directe).

Inhibiţia globului palid extern duce şi la reducerea inhibiţiei exercitată de acesta tonic asupra globului palid extern, prin conexiunea directă, adică o dată în plus acesta este stimulat şi inhibă mişcarea (opunându-se căii directe). Astfel, conexiunile căii indirecte sunt stimulatorii pentru globul palid intern, care inhibă mişcarea.

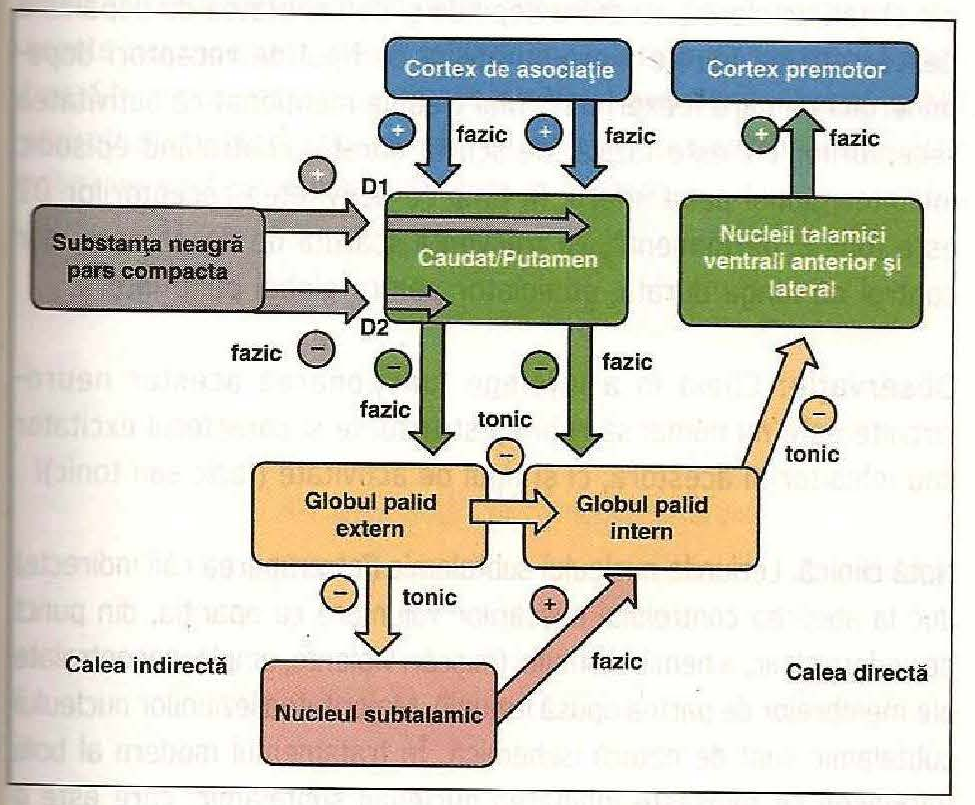

Figura 10. Reprezentarea schematică a căii indirecte (în partea din stânga) şi a căii directe (în partea din dreapta) cu precizarea acţiunii excitatorii (reprezentată prin semnul plus) sau inhibitorii (reprezentată prin semnul minus) ale diferitelor componente ale ganglionilor bazali. Pe scurt, calea indirectă acţionează ca o „frână" pentru calea directă.

Mai rămâne o singură problemă: care este sensul ca activarea corticală a corpului striat să activeze două căi cu efecte opuse? Şi, fiziologic, acţionează simultan sau secvenţial? Pentru a putea înţelege acţiunea antagonică a căilor directă şi indirectă, este momentul să facem precizarea că există două clase de receptori dopaminergici: D1 şi D2. Acţiunea dopaminei pe D1 este de tip excitator, iar pe D2 de tip inhibitor. Neuronii medii ţepoşi din corpul striat care exprimă receptori D1, îşi trimit axonii în globul palid intern, iar cei care exprimă receptori D2 sunt conectaţi cu globul palid extern. Altfel spus, când dopamina acţionează prin receptorii D1 stimulează calea directă, iar când acţionează prin receptorii D2 inhibă calea indirectă. Având în vedere că aceste două căi au, aşa cum deja am stabilit, finalităţi opuse, acţiunea dopaminei, atât prin D1, cât şi prin

matul descărcat de terminaţiile cortico-striate, dopamina eliberată de fibrele nigro-striate şi acetilcolina sintetizată de interneuronii locali. De asemenea, neuronii medii ţepoşi sintetizează şi folosesc, la rândul lor, pe lângă GABA, *substanţa P* şi *dinorfina* (cei din calea directă, care îşi trimit axonii în globul palid intern) şi respectiv *enkefalina* (cei din calea indirectă, conectaţi cu globul palid extern) – aceste neuropeptide având rolul de modulare a transmiterii sinaptice. Studii recente au identificat la nivelul ganglionilor bazali şi alţi neurotransmiţători, cum ar fi serotonina şi somatostatina, ale căror roluri nu sunt pe deplin cunoscute în prezent.

matul descărcat de terminaţiile cortico-striate, dopamina eliberată de fibrele nigro-striate şi acetilcolina sintetizată de interneuronii locali. De asemenea, neuronii medii ţepoşi sintetizează şi folosesc, la rândul lor, pe lângă GABA, *substanţa P* şi *dinorfina* (cei din calea directă, care îşi trimit axonii în globul palid intern) şi respectiv *enkefalina* (cei din calea indirectă, conectaţi cu globul palid extern) – aceste neuropeptide având rolul de modulare a transmiterii sinaptice. Studii recente au identificat la nivelul ganglionilor bazali şi alţi neurotransmiţători, cum ar fi serotonina şi somatostatina, ale căror roluri nu sunt pe deplin cunoscute în prezent.

CEREBELUL

Cerebelul este important pentru *coordonarea* mişcărilor voluntare, pentru *învăţarea* comportamentelor motorii elaborate, pentru reglarea *tonusului muscular* şi pentru *echilibru*, postură şi mers. Clasic, rolul său în motilitate este de a asista cortexul cerebral în iniţierea şi modularea mişcărilor voluntare, alături de ganglionii bazali. Astfel, cerebelul primeşte şi trimite informaţii în permanenţă de la şi către cortexul motor şi neuronii motori periferici.

Localizare şi structură. Cerebelul este situat în fosa cerebrală posterioară, posterior de punte şi bulb. Este acoperit superior de către *tentorium cerebelli*[41] (cortul cerebelului) şi prezintă două emisfere unite printr-o structură mediană îngustă, denumită vermis. La exteriorul emisferelor se găseşte *cortexul cerebelos*, care are trei straturi: molecular (extern), al celulelor Purkinje (mijlociu) şi granular (intern). Axonii care părăsesc cortexul cerebelos formează *substanţa albă*, bogată la nivelul emisferelor şi care conţine trei tipuri de fibre: aferente, eferente şi intrinseci. În profunzimea substanţei albe se găsesc *nucleii cerebeloşi*, în număr de patru de fiecare parte, denumiţi dentat, emboliform, globos şi fastigial. Cerebelul este conectat cu restul sistemului nervos central prin intermediul a trei perechi de pedunculi, care conţin fibre de proiecţie. Pedunculii *superiori* unesc cerebelul cu mezencefalul, cei *mijlocii* cu puntea, iar cei *inferiori* cu bulbul rahidian.

Conexiuni şi fiziologie. Pedunculii cerebeloşi mijlociu şi inferior conţin predominant fibre aferente, iar penduncului cerebelos superior predominant eferenţe.

Aferenţele cerebelului provin de la cortexul cerebral, măduva spinării şi nucleii trunchiului cerebral şi fac sinapsă la nivelul cortexului cerebelos. Prin *pedunculul cerebelos superior* ajung la

[41] De aici provin denumirile de sub- şi supratentorial, folosite de către neurologi şi neuroimagişti.

cerebel fibrele tractului spinocerebelos anterior, care conduc informaţii proprioceptive inconştiente ipsilaterale, şi tracturile rubrocerebelos (de la nucleul roşu mezencefalic) şi tectocerebelos. *Pedunculul cerebelos mijlociu* aduce aferenţe de la cortexul cerebral, care fac staţie în nucleii pontini contralaterali (tractul cortico-ponto-cerebelos). *Pedunculul cerebelos inferior* conţine proiecţii de la nucleii vestibulari ipsilaterali (tractul vestibulocerebelos), de la nucleii olivari inferiori contralaterali (tractul olivocerebelos), de la substanţa reticulată a trunchiului cerebral (tractul reticulocerebelos), cât şi fibrele tractului spinocerebelos posterior ipsilateral (informaţii proprioceptive inconştiente). Nucleii olivari inferiori primesc aferenţe de la nivelul cortexului motor, premotor, senzitiv şi vizual, care sunt transmise cerebelului prin tractul olivocerebelos.

Eferenţele cerebelului îşi au originea la nivelul nucleilor cerebeloşi şi sunt destinate talamusului şi nucleului roşu, părăsind cerebelul după încrucişare prin *pedunculul cerebelos superior* contralateral. Prin intermediul tractului rubrospinal care se încrucişează din nou, cerebelul controlează activitatea neuronilor motori periferici ipsilaterali. Conexiunea cerebelo-talamică se continuă cu fibre talamo-corticale, astfel încât asigură conducerea informaţiei de la cerebel la cortexul cerebral. În fond, asistarea mişcării voluntare de către cerebel se face folosind conexiunea în dublu sens cu cortexul, prin neurocircuitul cerebelo-dento-talamo-cortico-ponto-cerebelos. În plus, prin intermediul *pedunculului cerebelos inferior*, cerebelul trimite fibre către nucleii vestibulari (tractul cerebelo-vestibular) şi către substanţa reticulată (tractul cerebeloreticular). Astfel se completează un alt neurocircuit, care uneşte nucleii vestibulari cu cerebelul în dublu sens. Informaţia de la cerebel ajunge la neuronii motori periferici ipsilaterali şi prin fasciculul reticulospinal, cu rol în modularea activităţii acestora (vezi capitolul despre activitatea neuronilor motori periferici).

Aferenţele cerebelului ajung la nivelul cortexului cerebelos prin două tipuri de fibre: căţărătoare şi muşchioase. *Fibrele căţărătoare* străbat stratul granular pentru a face sinapsă cu o singură celulă Purkinje, cât şi cu mai mulţi neuroni din stratul molecular *(celule stelate, celule în coşuleţ* şi *celule Golgi)*. Fibrele căţărătoare provin în totalitate de la nucleii olivari inferiori (din tractul olivo-cerebelos). *Fibrele muşchioase* fac sinapsă cu neuronii din stratul granular, care, la rândul lor, sunt conectate cu celulele Purkinje. Au terminaţii ramificate şi efectul lor este mult mai difuz, o singură fibră muşchioasă putând stimula în final mii de celule Purkinje. De la nivelul

cortexului cerebral, fibrele muşchioase aduc informaţii măduvei spinării şi nucleilor trunchiului cerebral. Atât fibrele cățărătoare, cât şi cele muşchioase sunt excitatorii, folosind ca neurotransmiţători glutamatul şi respectiv aspartatul. Acestea au un efect stimulator asupra celulelor Purkinje. Celulele stelate şi cele în coşuleţ sunt interneuroni cu acţiune inhibitorie asupra celulelor Purkinje.

La rândul lor, celulele Purkinje îşi trimit axonii prin substanţa albă, pentru a face sinapsă cu neuronii nucleilor profunzi, asupra cărora au o influenţă *inhibitorie*, folosind ca neurotransmiţător GABA. De la nivelul nucleilor profunzi pleacă eferenţele cerebelului, care sunt toate *excitatorii* (asupra talamusului, cortexului cerebral, nucleului roşu, nucleilor vestibulari, substanţei reticulate). În figura 11 am încercat să simplificăm şi să schematizăm neurocircuitele cerebeloase.

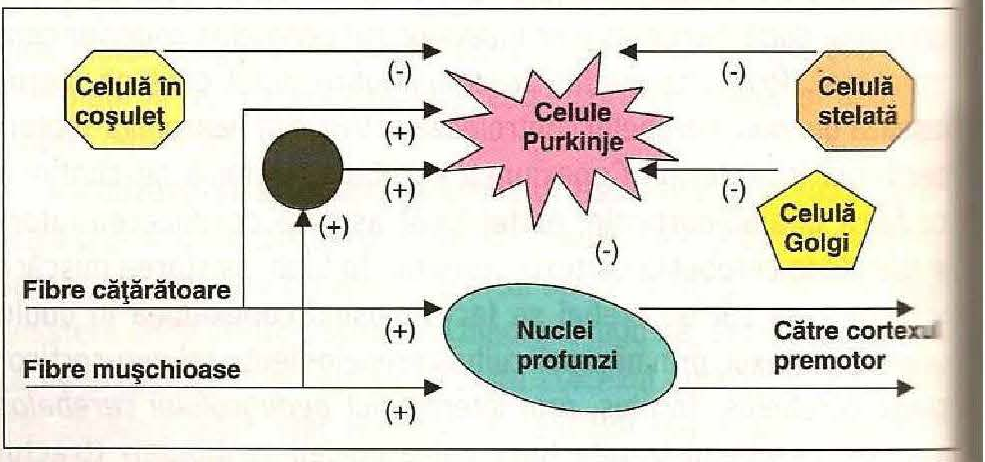

Figura 11. Neurocircuitele cerebelului. Toate aferenţele (fibre muşchioase şi cățărătoare) sunt excitatorii. Celulele Purkinje sunt inhibitorii asupra nucleilor profunzi. Eferenţele cerebelului, care pleacă de la aceştia către cortex, sunt excitatorii. Celulele granulare sunt reprezentate printr-un disc verde închis. Conexiunile excitatorii sunt marcate cu (+), iar cele inhibitorii cu (-).

În concluzie, cerebelul primeşte prin aferenţe informaţii despre mişcările voluntare atât de la cortexul motor, cât şi de la receptorii proprioceptivi de la nivelul muşchilor şi tendoanelor. Acţiunea sa este cea de a compara aceste două categorii de informaţii şi de a transmite înapoi cortexului motor eventualele corecţii care trebuie operate. În acelaşi timp, prin intermediul tracturilor rubrospinal şi reticulospinal reglează tonusul muscular optim pentru efectuarea mişcărilor voluntare comandate de către cortex[42]. Figura 12 sche-

[42] Prin această funcţie, prin care ajustează activitatea cortexului cerebral, cerebelul s-a putea să îşi merite în cele din urmă denumirea din popor de „creierul mic".

matizează rolul motor al cerebelului, în speranţa că funcţia sa de „comparator" va fi mai uşor de reţinut. Clasic, cerebelul este împărţit în trei *regiuni funcţionale*[43], care corespund şi cu dezvoltarea filogenetică a acestei părţi a sistemului nervos central.

Arhicerebelul, numit şi vestibulocerebel, este porţiunea cea mai veche din punct de vedere filogenetic şi primeşte aferenţe de la nucleii vestibulari, de la corpii geniculaţi laterali şi de la coliculii superiori. Trimite eferenţe prin nucleul fastigial înapoi către nucleii vestibulari şi către substanţa reticulată, care este mai departe conectată cu neuronii motori periferici prin tractul reticulospinal. Prin aceste conexiuni, arhicerebelul primeşte informaţii vestibulare şi vizuale pe care le integrează, controlând prin intermediul substanţei reticulate neuronii motori periferici. Astfel, arhicerebelul controlează *echilibrul*, prin adaptarea tonusului grupelor musculare axiale şi proximale, şi mişcările capului şi globilor oculari la modificarea poziţiei. *Leziunile arhicerebelului* produc *tulburări de echilibru*, *ataxia trunchiului* şi *nistagmus*.

Paleocerebelul, numit şi spinocerebel, a apărut în evoluţia filogenetică după arhicerebel. Primeşte aferenţe de la cortexul motor şi senzitiv şi informaţii proprioceptive prin tracturile spinocerebeloase, de la nivelul muşchilor şi tendoanelor. Trimite eferenţe prin nucleii globos şi emboliform către substanţa reticulată şi nucleul roşu, pe de o parte, şi către cortexul motor, pe de altă parte. Prin fasciculele rubrospinal şi reticulospinal controlează tonusul grupelor musculare distale şi postura. Leziunile arhicerebelului produc *ataxia mersului* şi *hipotonie*.

Neocerebelul, numit şi pontocerebel, este regiunea cea mai recentă filogenetic şi cuprinde cea mai mare parte a emisferelor cerebeloase. Primeşte aferenţe prin tractul cortico-ponto-cerebelos de la cortexul motor şi senzitiv şi prin tractul olivo-cerebelos de la nucleii olivari inferiori. Trimite eferenţe prin nucleul dentat către nucleii ventrolaterali talamici şi către nucleul roşu, conectaţi mai departe înapoi cu cortexul premotor şi motor. Astfel neocerebelul controlează activitatea neuronilor motori centrali, prin ajustarea coordonării contracţiei grupelor musculare în timpul mişcărilor voluntare, a vitezei şi preciziei acestora. Neocerebelul

[43] Pentru a realiza o corespondenţă cu împărţirea anatomică în lobi, menţionăm că **arhicerebelul** este format din vermis şi lobul floculonodular, **paleocerebelul** din lobul anterior, uvula şi piramida vermisului, iar **neocerebelul** din lobul mijlociu (cu excepţia uvulei şi piramidei). Pentru înţelegerea funcţiilor cerebelului am preferat să prezentăm segmentele funcţionale.

este şi cel care coordonează, prin intermediul cortexului motor, gradul de contracţie al grupelor musculare agoniste şi antagoniste, numai în acest fel fiind posibile mişcări fine şi precise. Leziunile neocerebelului produc *ataxia membrelor*, dificultate în iniţierea şi la oprirea mişcărilor, *dizartrie*, *tremor intenţional*.

Sindromul cerebelos. În patologia cerebeloasă vom întâlni o asociere de semne clinice mai mult sau mai puţin exprimate, în funţie de localizarea exactă şi de dimensiunea leziunilor.

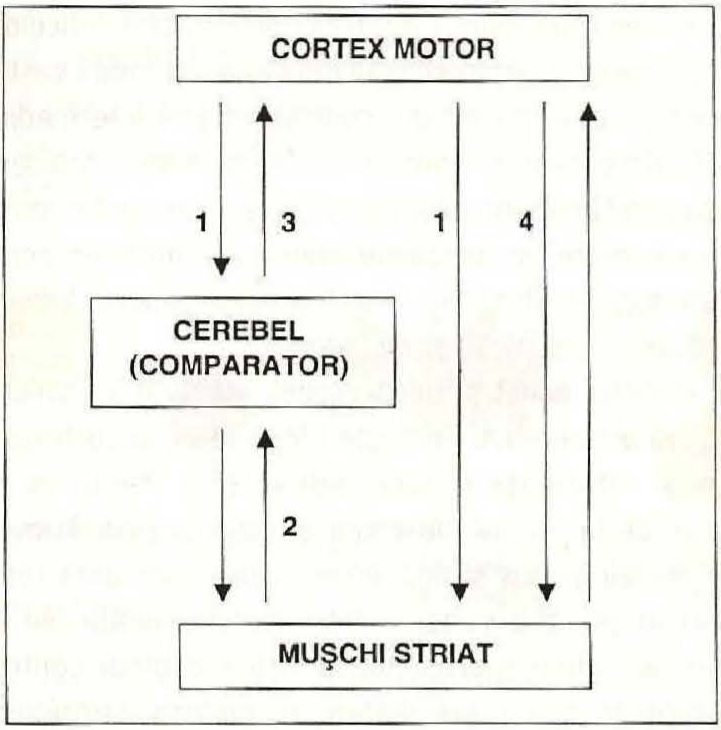

Figura 12. Rolul cerebelului în motilitate este de „comparator". Cerebelul se află conectat în dublu sens, atât cu cortexul motor, care iniţiază comanda mişcărilor voluntare prin tractul corticospinal, cât şi cu muşchii periferici, care sunt executorul final al comenzii. În prima fază, notată cu 1 în figură, cortexul motor declanşează o mişcare şi în acelaşi timp trimite către cerebel informaţia despre această mişcare. Proprioreceptorii de la nivelul muşchilor, tendoanelor şi articulaţiilor informează cerebelul asupra gradului de întindere musculară şi articulară folosit în mişcare (faza notată cu 2). Cerebelul compară aceste informaţii şi în faza 3 transmite cortexului dacă trebuie ajustată comanda iniţială, pe care aceasta o modifică, dacă este nevoie, în faza 4.

Hipotonia musculară poate fi generalizată sau focală. Cel mai adesea aceasta se întâneşte de o singură parte, în leziunile cerebeloase unilaterale, şi poate fi pusă în evidenţă prin mai multe probe clinice, ca probele pasive de tonus (pumn – umăr, călcâi – fesă) sau caracterul pendulant al reflexelor osteotendinoase.

Tulburarea de echilibru se explică prin ataxia trunchiului, dificultate în menţinerea posturii, astazo-abazie (bază largă de

ştinere). Paşii sunt neregulaţi şi nesiguri, talonaţi, cu tendinţă la dere pe spate (ataxia mersului), pacienţii nu pot merge în linie eaptă, comportamentul motor semănând cu acela din intoxicaţia coolică.

Tulburarea de coordonare la nivelul membrelor (dismetria) se ne în evidenţă prin probele de coordonare, index – nas şi călcâi – nunchi. Aceleaşi manevre scot în evidenţă şi *tremorul cerebelos*, re este de tip intenţional (se accentuează cu mişcările voluntare) este mai amplu la iniţierea mişcării şi în apropierea ţintei.

Nistagmusul, de obicei orizontal, este un semn variabil ca ecvenţă, amplitudine şi moment de apariţie. Are o importanţă cundară în stabilirea diagnosticului. Sacadele globilor oculari nt uneori prea scurte, alteori prea lungi, încadrându-se tot într-o burare de coordonare *(dismetrie oculară)*. Din cauza imposibiăţii reprimării voluntare a reflexului vestibulo-ocular, apare o burare de fixare a globilor oculari la întoarcerea capului.

Din cauza deficitului de sincronizare dintre muşchii agonişti şi tagonişti, pacienţii cu sindrom cerebelos nu pot executa mişcări pide alternante, deficit care poartă numele de *disdiadocokinezie*. nând pacientul să efectueze mişcări rapide de pronaţie şi suaţie a antebraţelor, se observă rămânerea în urmă a membrului partea leziunii cerebeloase, cu depăşirea punctului planificat inversare a mişcării.

Scrisul pacienţilor cu sindrom cerebelos este modificat (dacă unea este de partea mâinii folosite la scris), literele fiind mai ri decât în mod normal şi deformate *(macrografia)*. De asemenea, desenarea unei spirale, linia devine ondulantă sau întreruptă cauza tremorului.

Tulburarea de pronunţie a cuvintelor *(dizartria)* este caracteică. Vorbirea este sacadată, cu bradilalie, lipsă de claritate, notonă şi discontinuă. Din cauza lipsei de coordonare dintre spiraţie, expiraţie şi pronunţia cuvintelor, aceasta capătă uneori racter exploziv.

Semnele cerebeloase sunt de aceeaşi intensitate la bolnavul ochii închişi şi deschişi, informaţia vizuală neputând compensa ficitul[44].

---

[44] acest motiv, nici probele clinice pentru evidenţierea sindromului cerebelos nu se ueză cu ochii închişi, spre deosebire de alte probe, cum ar fi cele pentru deficit motor sensibilitate.

Etiologia sindroamelor cerebeloase este variată. Acestea pot fi rezultatul următoarelor categorii de afecțiuni:

1. *Boli degenerative*, majoritatea cu mutații genetice identificate. Astfel sunt ataxiile ereditare spinocerebeloase progresive, dintre care cea mai frecventă este ataxia Friedreich. Alte exemple, unde măduva spinării nu este afectată, sunt atrofia cerebeloasă pură (Holmes) și atrofia olivo-pontocerebeloasă familială (Déjerine-Thomas). Există și variante asemănătoare clinic fără agregare familială (sporadice), cum este atrofia multisistemică. În toate aceste afecțiuni degenerative afectarea cerebelului este bilaterală și simetrică.
2. *Procese tumorale* care uneori sunt tumori primare cerebeloase, alteori metastaze ale unui alt cancer sau se dezvoltă din alte structuri ale fosei posterioare și comprimă cerebelul.
3. *Boli inflamatorii* infecțioase (encefalite virale, abcesul cerebelos, sifilisul, SIDA, tuberculoza) sau neinfecțioase (scleroza multiplă).
4. *Traumatismele cranio-cerebrale* pot afecta și cerebelul, prin contuzii, dilacerări, hematoame subdurale sau hemoragii parenchimatoase.
5. *Accidentele vasculare cerebrale* sunt, probabil, cea mai frecventă cauză a sinndromului cerebelos, prin incidența foarte ridicată a acestora. Pot fi ischemice sau hemoragice. Sursele arteriale care vascularizează cerebelul sunt arterele cerebeloasă superioară, antero-inferioară și postero-inferioară, toate fiind ramuri din sistemul vertebro-bazilar. Hemoragia cerebeloasă este una dintre localizările întâlnite ale hemoragiei cerebrale la pacienții cu hipertensiune arterială.
6. *Intoxicații*, dintre care cea mai frecventă este cea cu alcool. Pe lângă intoxicația acută, alcoolul consumat în cantități mari poate da în timp atrofie cerebeloasă secundară. Medicamentele care în administrare cronică pot determina un sindrom cerebelos sunt anticonvulsivantele și barbituricele.
7. *Tulburările de dezvoltare* care afectează cerebelul sunt numeroase, de la aplazia sau hipoplazia cerebeloasă (sindromul Dandy-Walker), până la variante ale bolii Arnold-Chiari (angajarea cerebelului în canalul cervical).

Sindroamele cerebeloase pot apărea prin interesarea directă a cerebelului sau prin lezionarea aferențelor sau eferențelor

cerebelului (spre exemplu un peduncul cerebelos). De asemenea, este remarcabil faptul că, din motive nu pe deplin înţelese, nu există o corelaţie strictă între intensitatea manifestărilor clinice şi severitatea sau dimensiunea leziunilor cerebeloase[45].

Notă clinică. Cerebelul are o situaţie particulară prin localizarea sa cu două caracteristici: vecinătatea trunchiului cerebral şi spaţiul îngust şi inextensibil al fosei posterioare. Astfel, în anumite afecţiuni, cum este accidentul vascular însoţit de edem la nivelul cerebelului, poate apărea, ca o complicaţie, compresiunea pe trunchiul cerebral. Amigdalele cerebeloase se pot angaja prin gaura occipitală, comprimând bulbul rahidian cu stop respirator şi/sau cardiac. În astfel de cazuri este indicată decompresia neurochirurgicală a fosei posterioare. De asemenea, în caz de edem cerebral important, puncţia lombară este contraindicată (scade presiunea lichidului cefalorahidian, care se opune presiunii exercitată de masa cerebrală edemaţiată), pentru a evita angajarea şi decesul. Altă particularitate este aceea că procesele expansive cerebeloase pot determina obliterarea spaţiilor înguste de la acest nivel de circulaţie a lichidului cefalorahidian, determinând, secundar, hidrocefalie activă şi hipertensiune intracraniană.

[45] Am întâlnit, spre exemplu, relativ frecvent în practica clinică, hemoragii cerebeloase cu diametrul de 2 cm la bolnavi care nu prezentau la examenul obiectiv decât o asimetrie de tonus muscular sau o discretă dismetrie la un singur membru.

SENSIBILITATEA

Este greu de imaginat un creier uman care supravieţuieşte izolat, întrucât, în mod normal, acesta primeşte în permanenţă informaţii din mediile extern şi intern şi elaborează reacţii şi strategii comportamentale. Alături de sistemele senzoriale[46] (vizual, auditiv, olfactiv, gustativ, vestibular), sensibilitatea *exteroceptivă* (superficială) culege informaţii din mediul extern, de la nivelul tegumentelor, de tip tactil, termic şi dureros. Pentru a regla în permanenţă funcţionarea optimă a diferitelor segmente, organe sau ţesuturi, sistemul nervos este în contact şi cu mediul intern, sensibilitatea *proprioceptivă* (profundă) oferind informaţii de la nivelul muşchilor, tendoanelor şi articulaţiilor, iar cea *visceroceptivă* de la nivelul organelor interne.

Stimulii senzitivi pot fi preluaţi de către sistemul nervos în două moduri: fie generează rapid un răspuns reflex motor care se închide în segmentul de unde a provenit stimulul, fie ascensionează la nivel talamic şi cortical, unde stimulii sunt percepuţi conştient şi sunt memoraţi. Cele două modalităţi de prelucrare a informaţiei nu se exclud una pe cealaltă.

Organizarea generală a sensibilităţii. Stimulii senzitivi au acces la sistemul nervos prin intermediul *receptorilor*, care sunt în general celule specializate pentru a recepţiona diferite tipuri de informaţii (deşi astăzi se consideră că această specializare nu este absolută). Aceste celule transmit impulsuri neuronilor bipolari, cu pericarioni situaţi în ganglionii ramurilor posterioare, şi ai căror axoni fac sinapsă la nivelul coarnelor posterioare medulare sau trunchiului cerebral cu neuronii următori ai căii. Aceştia se proiectează la nivelul *talamusului*, staţie şi centru integrator al tuturor tipurilor de sensibilitate. Un al treilea neuron al căii conduce informaţiile de la talamus în girusul postcentral (lobul parietal), la *aria*

[46] Spre deosebire de literatura de la noi, literatura anglo-saxonă de specialitate include printre sistemele senzoriale şi sensibilitatea (somatosensory system).

SENSIBILITATEA

Este greu de imaginat un creier uman care supravieţuieşte izolat, întrucât, în mod normal, acesta primeşte în permanenţă informaţii din mediile extern şi intern şi elaborează reacţii şi strategii comportamentale. Alături de sistemele senzoriale[46] (vizual, auditiv, olfactiv, gustativ, vestibular), sensibilitatea *exteroceptivă* (superficială) culege informaţii din mediul extern, de la nivelul tegumentelor, de tip tactil, termic şi dureros. Pentru a regla în permanenţă funcţionarea optimă a diferitelor segmente, organe sau ţesuturi, sistemul nervos este în contact şi cu mediul intern, sensibilitatea *proprioceptivă* (profundă) oferind informaţii de la nivelul muşchilor, tendoanelor şi articulaţiilor, iar cea *visceroceptivă* de la nivelul organelor interne.

Stimulii senzitivi pot fi preluaţi de către sistemul nervos în două moduri: fie generează rapid un răspuns reflex motor care se închide în segmentul de unde a provenit stimulul, fie ascensionează la nivel talamic şi cortical, unde stimulii sunt percepuţi conştient şi sunt memoraţi. Cele două modalităţi de prelucrare a informaţiei nu se exclud una pe cealaltă.

Organizarea generală a sensibilităţii. Stimulii senzitivi au acces la sistemul nervos prin intermediul *receptorilor*, care sunt în general celule specializate pentru a recepţiona diferite tipuri de informaţii (deşi astăzi se consideră că această specializare nu este absolută). Aceste celule transmit impulsuri neuronilor bipolari, cu pericarioni situaţi în ganglionii ramurilor posterioare, şi ai căror axoni fac sinapsă la nivelul coarnelor posterioare medulare sau trunchiului cerebral cu neuronii următori ai căii. Aceştia se proiectează la nivelul *talamusului*, staţie şi centru integrator al tuturor tipurilor de sensibilitate. Un al treilea neuron al căii conduce informaţiile de la talamus în girusul postcentral (lobul parietal), la *aria*

[46] Spre deosebire de literatura de la noi, literatura anglo-saxonă de specialitate include printre sistemele senzoriale şi sensibilitatea (somatosensory system).

corticală primară a sensibilităţii[47], de unde acestea se distribuie către ariile corticale de asociaţie. *Substanţa gelatinoasă* a cornului posterior medular şi alţi centri din trunchiul cerebral au un rol important în modularea pragurilor de percepţie a stimulilor senzitivi. Căile sensibilităţii sunt organizate somatotopic şi această organizare este păstrată la toate nivelurile, de la măduvă până la cortexul cerebral.

Segmentaţia sensibilităţii la nivelul tegumentelor. Urmând segmentaţia embrionară în metamere, segmentele tegumentului păstrează legătura cu sistemul nervos central prin perechi de nervi spinali. Ariile tegumentare inervate de o pereche de nervi spinali poartă numele de *dermatomere*. Dezvoltarea membrelor şi formarea plexurilor nervoase brahial şi lombo-sacrat fac ca distribuţia dermatomerelor să fie deformată, nepăstrându-se etajarea segmentară primară decât la nivelul trunchiului. În tot cazul, din cauza dezvoltării periferice a nervilor spinali, există o suprapunere a ariilor cutanate de inervaţie, acestea nefiind net delimitate. Din această cauză, leziunea la nivelul unei singure ramuri dorsale nu aboleşte automat sensibilitatea în dermatomerul corespunzător.

Căile sensibilităţii. La nivelul nervilor periferici, informaţia senzitivă de tip exteroceptiv este condusă prin tipuri diferite de fibre, şi anume: de la mecanoreceptori (percep presiunea, atingerea, vibraţia, stimulii proprioceptivi) prin fibre groase mielinizate (de tip Aβ, conduc rapid), în timp ce de la termoreceptori şi nociceptori prin fibre subţiri, fie nemielinizate (de tip C, conduc lent) sau slab mielinizate (de tip Aδ, conduc rapid)[48]. După ce axonii neuronilor din ganglionii ramurilor posterioare pătrund în partea posterioară a măduvei spinării (rădăcinile posterioare ale nervilor spinali), au, de asemenea, traiecte diferite, în funcţie de tipurile de sensibilitate pe care le deservesc.

Calea sensibilităţii tactile grosiere este *tractul spinotalamic anterior,* iar cea a sensibilităţii termo-algezice *tractul spinotalamic lateral.* Calea sensibilităţii tactile fine (discriminative), vibratorii, şi a celei mioartrokinetice conştiente este cordonul medular posterior, care este compus din fasciculele *gracilis* (situat medial, calea pentru membrele inferioare şi trunchiul inferior) şi *cuneatus* (situat lateral, calea pentru membrele superioare şi trunchiul superior).

[47] Formată din ariile 3, 2 şi 1 în clasificarea Brodmann.

[48] În patologia sistemului nervos periferic există neuropatii care afectează preponderent un anume tip de fibre.

Informaţiile mioartrokinetice inconştiente (nu ajung la cortexul cerebral, ci se proiectează la nivel cerebelos) se transmit prin *tracturile spinocerebeloase anterior şi posterior.* La nivelul trunchiului cerebral fibrele sensibilităţii se regrupează la nivelul lemniscului medial şi spinal (cu excepţia tracturilor spinocerebeloase), continuându-şi drumul către talamus. În vecinătatea lemniscului medial se găsesc şi fibrele care deservesc sensibilitatea feţei, în tractul trigeminotalamic. În timp ce sensibilitatea tactilă şi dureroasă a feţei este atributul nervului trigemen, stimulii proprioceptivi de la acest nivel sunt conduşi prin fibrele nervului facial. În tabelul 2 am încercat să sintetizăm noţiunile privitoare la căile sensibilităţii.

Tabelul 2. Căile sensibilităţii prezentate în funcţie de tipul de sensibilitate

	Căile sensibilităţii			
Tipul de sensibilitate	**Tactilă grosieră**	**Termo-algezică**	**Proprioceptivă conştientă şi tactilă fină**	**Proprioceptivă inconştientă**
Al doilea neuron al căii	Cornul posterior medular (substanţa gelatinoasă)	Cornul posterior medular (substanţa gelatinoasă)	Nucleii gracilis şi cuneatus din bulb	Cornul posterior medular (nucleul dorsal Clark)
Căile de proiecţie medulare	Tractul spinotalamic anterior	Tractul spinotalamic lateral	Fasciculele gracilis (Goll) şi cuneatus (Burdach)	Tracturile spinocerebeloase anterior şi posterior
Al treilea neuron al căii	Talamus (nucleul ventral postero-lateral)	Talamus (nucleul ventral postero-lateral)	Talamus (nucleul ventral postero-lateral)	Nu există (calea are doar doi neuroni)
Încrucişarea tractului	La nivel medular	La nivel medular	La nivel bulbar	Nu se încrucişează
Aria centrală de proiecţie	Cortex cerebral (girus postcentral)	Cortex cerebral (girus postcentral)	Cortex cerebral (girus postcentral)	Cortex cerebelos

Talamusul este constituit dintr-o aglomerare de nuclei localizaţi bilateral la baza creierului, imediat superior faţă de trunchiul cerebral, şi reprezintă un centru de modulare a tuturor informaţiilor senzitive şi senzoriale[49], pe traiectul acestora către ariile corticale

[49] Dintre căile sistemelor senzoriale, doar cele olfactive nu au statie talamică. Talamusul nu are rol numai în prelucrarea informaţiilor senzoriale şi senzitive, ci şi în cogniţie şi comportamentul motor (vezi capitolul despre ganglionii bazali).

specifice. Al treilea neuron al căilor sensibilității se află localizat la nivelul *nucleului talamic ventral postero-lateral* pentru sensibilitatea trunchiului și membrelor și la nivelul *nucleului talamic ventral postero-medial* pentru sensibilitatea feței. Talamusul este conectat cu cortexul cerebral prin neurocircuite foarte numeroase (așa-numitele *bucle talamo-corticale*) care se găsesc în brațul posterior al capsulei interne și în coroana radiată. Axonii neuronilor talamici fac sinapsă la nivelul stratului IV al cortexului senzitiv. La nivelul nucleilor talamici există o reprezentare somatotopică a părților corpului, cu segmentele inferioare reprezentate lateral, iar cele superioare medial.

Cortexul senzitiv primar, situat la nivelul girusului postcentral, deține o organizare somatotopică deformată a părților corpului, denumită *homunculus senzitiv*[50], oarecum asemănătoare ca distribuție homunculusului motor. Cortexul este necesar pentru conștientizarea informațiilor senzitive. De asemenea, la nivel cortical are loc compararea și asocierea stimulilor senzitivi cu alte tipuri de informații, așa cum se întâmplă în aprecierea texturii materialelor, formei, mărimii sau greutății obiectelor, ori a poziției diferitelor părți ale corpului în spațiu. De aceea, în cadrul examenului clinic al sensibilității obiective, se poate examina separat *sensibilitatea corticală*. Aici se urmăresc integritatea *somatognoziei* (identificarea segmentelor propriului corp), a schemei corporale, a *stereognoziei* (capacitatea de a identifica obiecte prin palpare), a *dermolexiei* (capacitatea de a recunoaște simboluri grafice desenate pe tegument), a *topognoziei* (identificarea locului atins) și a *discriminării tactile* (perceperea a doi stimuli tactili apropiați). Pentru a putea examina funcțiile corticale enumerate, trebuie ca sensibilitatea primară să fie integră. În plus, tot examenul clinic al sensibilității trebuie să se desfășoare cu pacientul cu ochii închiși[51].

Semiologia sensibilității. Pacienții au deseori diferite acuze senzitive – acestea se încadrează clinic în sfera *sensibilității subiective* (a simptomelor). Spre exemplu, pot acuza amorțeală la nivelul unui membru, senzații de arsură, înțepături sau furnicături. Aceste senzații anormale, cu apariție spontană, sunt denumite *parestezii* (un termen mai larg este acela de *disestezii*). Durerea este un alt simptom care ține de sensibilitatea subiectivă. În cadrul

[50] Penfield și Rasmussen, 1950.

[51] Examenul sensibilității este poate cea mai dificilă parte a examenului obiectiv neurologic, întrucât este marcat de subiectivismul pacienților. De aceea trebuie efectuat cu răbdare și repetat de câte ori este nevoie, pentru a fi sigur de rezultate.

examenului clinic neurologic se pot descoperi însă deficite de *sensibilitate obiectivă* (a semnelor). *Anestezia* reprezintă pierderea totală şi *hipoestezia* pierderea parţială a sensibilităţii într-un anumit teritoriu. Acestor termeni li se asociază tipul de sensibilitate afectat, spre exemplu putem întâlni hipoestezie *superficială* sau *profundă*. Mai departe, se denumeşte teritoriul – dacă este vorba de un hemicorp la nivelul căruia nu se mai percep deloc stimuli tactili, vom numi deficitul ca *hemianestezie tactilă* (dreaptă sau stângă). Perceperea exagerată a stimulilor tactili se numeşte *hiperestezie*. Atunci când această percepţie exagerată este şi neplăcută, uneori asociindu-se chiar cu durere, se foloseşte termenul de *hiperpatie* (care a devenit consacrat pentru situaţia leziunilor talamice, aşa-numita *hiperpatie talamică*). În sindroamele senzitive putem întâlni diferite semne patologice sau probe neurologice alterate. Un astfel de exemplu este pozitivarea probei Romberg odată cu afectarea sensibilităţii profunde (Romberg pozitiv *nesistematizat* – spre deosebire de sindromul vestibular, bolnavul deviază când într-o parte, când într-alta). De asemenea, tot alterarea sensibilităţii proprioceptive poate avea ca rezultat apariţia *ataxiei senzitive*, cu mersul nesigur la întreruperea controlului vizual. În acest caz, pot fi afectate şi membrele superioare, cu care pacienţii nu mai pot executa mişcări fine dacă nu îşi privesc gesturile. Uneori apar mişcări involuntare, lente, continue, la nivelul degetelor mâinii, de care pacienţii nu sunt întotdeauna conştienţi, aşa-numita *pseudo-atetoză*.

Sindroamele senzitive rezultă din lezionarea căilor sensibilităţii la diferite niveluri. Primul obiectiv al examenului clinic în această situaţie este să localizeze leziunea (nervi periferici, rădăcini, măduva spinării, trunchi cerebral, talamus sau cortex senzitiv).

Afecţiunile nervilor periferici dau frecvent acuze senzitive. *Polineuropatiile* se caracterizează prin parestezii şi/sau hipoestezie simetrice, cu distribuţie *„în ciorap şi mănuşă"*.

Mononeuropatiile produc simptome în teritoriul unui singur nerv, cum ar fi degetul V, jumătatea medială a degetului IV şi eminenţa hipotenară pentru nervul ulnar.

Plexopatiile afectează teritoriile cutanate ale mai multor nervi. De obicei, în mononeuropatii şi plexopatii se asociază şi un grad variabil de deficit motor.

Radiculopatia posterioară izolată, aşa cum deja am menţionat, nu duce la deficit de sensibilitate obiectivă, însă poate genera acuze, dintre care durerea este cea mai frecventă. Afectarea extensivă a

mai multor rădăcini învecinate generează hipoestezie la nivelul dermatomerelor respective. În cazul sindromului Guillain-Barré (poliradiculonevrita acută), putem identifica uneori un *nivel de sensibilitate*[52] cu evoluţie ascendentă. Examenul reflexelor osteotendinoase are o valoare clinică deosebită în diagnosticul sindroamelor senzitive cu leziuni la nivelul sistemului nervos periferic.

Sindroamele medulare au diferite aspecte clinice, în funcţie de tracturile care sunt lezionate.

Sindromul de hemisecţiune medulară (Brown-Séquard)[53] este de obicei rezultatul traumatismelor medulare, dar se pot întâlni şi alte etiologii (tumori sau metastaze, hernii de disc, mielite). Clinic se caracterizează prin deficit motor ipsilateral sub nivelul leziunii, eventual cu alte semne de piramidalitate (prin întreruperea tractului corticospinal lateral), anestezie ipsilaterală tactilă, vibratorie şi mioartrokinetică sub nivelul leziunii (prin întreruperea cordonului medular posterior), anestezie contralaterală termo-algezică sub nivelul leziunii (prin întreruperea tractului spinotalamic lateral). Hemisecţiunea completă este rară, în general apărând hemisecţiunea incompletă.

Secţiunea medulară completă este de obicei traumatică şi are un tablou clinic cu paraplegie sau tetraplegie, nivel de sensiblitate cu anestezie pentru toate tipurile de sensibilitate, incontinenţă sfincteriană. Se poate asocia, cu timpul, şi un sindrom de neuron motor periferic, prin distrugerea cornului anterior medular. Leziunile care afectează nivelurile C8-T1 pot determina şi un sindrom Claude Bernard-Horner[54] ipsilateral.

Siringomielia afectează selectiv sensiblitatea şi de aceea a dus la termenul de disociaţie senzitivă de tip siringomielic. În acest caz, dezvoltarea unei cavităţi pline cu fluid la nivelul centrului măduvei spinării (idiopatic, secundar unei tulburări de circulaţie a lichidului rahidian, tumorilor intramedulare sau traumatismelor) duce la afectarea fibrelor termo-algezice bilateral, întrucât acestea se încrucişează la nivelul comisurii anterioare medulare. Astfel apare un

[52] Termenul de nivel de sensibilitate semnifică afectarea sensiblităţii inferior faţă de un anume dermatomer. Prezenţa unui nivel de sensibilitate certifică fie o leziune medulară care întrerupe fibrele de proiecţie, fie o afectare extensivă a rădăcinilor posterioare, aşa cum se întâmplă uneori în sindromul Guillain-Barré.

[53] Descris în anul 1846 de către doctorul şi fiziologul francez Charles-Edouard Brown-Séquard (1817-1894).

[54] Sindrom caracterizat prin triada clinică mioză, ptoză, enoftalmie, este determinat de lezarea simpaticului cervical. A fost descris de către fiziologul francez Claude Bernard în 1862 şi de către oftalmologul elveţian Johan Friedrich Horner în 1869.

nivel de sensibilitate inferior de leziune, cu anestezie termo-algezică bilaterală şi conservarea celorlalte tipuri de sensibilitate. Aceleaşi manifestări de sindrom centro-medular pot apărea în ependimom sau hemoragii medulare.

Tabesul dorsal afectează predominant rădăcinile posterioare şi cordoanele medulare posterioare şi de aceea este caracterizat de tulburări importante de sensibilitate profundă, cu ataxie senzitivă şi dificultate importantă la mers. Sensibilitatea termo-algezică în acest caz este conservată o perioadă mai îndelungată, de aceea acest tablou clinic a primit denumirea de *disociaţie senzitivă de tip tabetic.* Aceasta se întâlneşte şi în alte afecţiuni, cum ar fi degenerescenţa subacută combinată din deficitul sistemic de vitamină B_{12}.

Scleroza multiplă poate afecta sensibilitatea în orice formă şi la orice nivel. La nivel medular afectează mai frecvent cordoanele posterioare, determinând ataxia membrelor inferioare.

Infarctul în teritoriul arterei spinale anterioare afectează tracturile spinotalamice şi corticopinale bilateral, fără să afecteze cordoanele posterioare. Efectele sunt paraplegia şi nivelul de sensibilitate cu anestezie termo-algezică inferior zonei de infarct. Sensibilitatea profundă este conservată.

Sindroamele de trunchi cerebral se pot asocia cu deficite de sensibilitate variate. *Siringobulbia* se poate exprima clinic prin disociaţie senzitivă facială de tip siringomielic. *Accidentele vasculare ischemice* în teritoriul vertebral sau al arterei cerebeloase postero-inferioare duc la un *sindrom bulbar lateral (Wallenberg)*, cu sindrom altern senzitiv caracterizat de hipoestezie termo-algezică de hemicorp contralateral (prin leziunea tractului spinotalamic lateral) şi hipoestezie termo-algezică facială ipsilaterală şi absenţa reflexului cornean (prin lezarea nucleului spinal al trigemenului). În sindromul Wallenberg se mai pot asocia, în funcţie de extensia infarctului, nistagmus, vertij, greaţă, vărsături (lezarea nucleului vestibular inferior), sindrom Claude Bernard-Horner ipsilateral (lezarea căilor centrale ale simpaticului cervical), singultus, moficări ale tensiunii arteriale (afectarea substanţei reticulate şi nucleului dorsal al vagului), ataxie şi tremor cerebelos ipsilaterale (afectarea pedunculului cerebelos inferior), disfonie şi disfagie (afectarea nulceului ambiguu). *Infarctul mezencefalic* poate provoca *sindrom Benedikt*, caracterizat prin hemianestezie contralaterală (prin afectarea lemniscului medial), pareză de oculomotor comun ipsilaterală (lezarea nucleului oculomotorului comun) şi tremor contralateral (prin lezarea nucleului roşu).

Sindromul talamic este rar şi apare de obicei ca urmare a accidentelor vasculare cerebrale. Iniţial apar parestezii sau hipoestezie la nivelul hemicorpului contralateral leziunii, urmate în timp de disestezii care progresează în intensitate, până la durere spontană afectând hemifaţa şi membrele contralaterale, în cadrul aşa-numitei hiperpatie talamică. Aceasta se însoţeşte uneori şi de pseudoatetoză. Este dificil de tratat, cel mai adesea se folosesc anticonvulsivantele şi antidepresivele.

Sindromul senzitiv cortical poate avea multiple etiologii. Dacă procesul patologic are şi natură iritativă, poate genera *crize epileptice* senzitive de tip jacksonian. În cazul unei leziuni a girusului postcentral, sensibilitatea algică este relativ bine conservată, uneori şi cea tactilă, în schimb apare alterarea sensibilităţii corticale (asterognozie, asomatognozie, alterarea dermolexiei şi discriminării tactile). În leziuni corticale de mai mici dimensiuni poate apărea numai o *inatenţie senzitivă* (când se stimulează bilateral nu se percep decât stimulii de pe o parte, dar când se stimulează numai partea iniţial fără percepţie, stimulii sunt percepuţi).

În cazul *accidentelor vasculare cerebrale*, există o distribuţie a deficitului senzitiv care ţine de teritoriul vascular afectat: este predominant facio-brahial pentru afectarea teritoriului arterei cerebrale medii şi predominant crural pentru afectarea teritoriului arterei cerebrale anterioare. Accidentele vasculare de mari dimensiuni, care afectează tot lobul parietal, produc hemianestezie completă contralaterală. Afectarea ariilor de asociaţie din emisferul non-dominant determină apariţia *sindromului Anton-Babinski*, cu hemiasomatognozie (nu îşi recunoaşte membrele de o parte), anozognozie (nu conştientizează boala şi deficitul)[55], anozodiaforie (disforie cu stare de bună dispoziţie nemotivată), neglijarea hemispaţiului contralateral leziunii, hemipareză contralaterală.

[55] Este celebru cazul preşedintelui S.U.A., Woodrow Wilson, care în anul 1919 a suferit un accident vascular cerebral în teritoriul arterei cerebrale medii drepte şi a dezvoltat ulterior un sindrom Anton-Babinski. El şi-a negat de bună credinţă boala până la punctul de a paraliza administraţia. A mers până într-acolo încât a concediat secretarul de stat pentru că a discutat despre boala preşedintelui cu membrii guvernului, crezând că acesta inventează şi complotează.

SINDROMUL VESTIBULAR

Stimulii vestibulari stau la originea percepţiei poziţiei noastre în spaţiul gravitaţional, cât şi a modificării vitezei cu care ne deplasăm într-o direcţie sau alta. Pe lângă acest rol de furnizor de informaţii, stimularea vestibulară poate fi şi sursa unor senzaţii plăcute sau neplăcute (aşa cum se întâmplă în cazul maşinilor rotatorii din parcurile de distracţii sau a răului de mare), cât şi ţintă a patologiei, cu apariţia unui deficit neurologic focal. Funcţia vestibulară normală ne ajută să ne păstrăm poziţia dorită atunci când ne mişcăm şi să putem fixa o ţintă cu privirea când rotim capul. Percepţia noastră globală asupra spaţiului înconjurător şi asupra relaţiei noastre cu acesta se bazează pe integrarea în ariile de asociaţie corticale a informaţiilor vizuale, vestibulare şi proprioceptive.

Receptorii vestibulari. Aceştia se găsesc la nivelul urechii interne, în apropierea receptoriilor auditivi, asemănându-se şi ca structură cu aceştia. Mai mult, informaţiile vestibulare şi auditive sunt conduse prin fibre nervoase apropiate, din conţinutul nervului acustico-vestibular (VIII), către sistemul nervos central. Această proximitate are o semnificaţie pentru patologie, întrucât deficitele vestibulare şi auditive se asociază adesea.

Un complex format din trei *canale semicirculare* se găseşte în profunzimea osului temporal[56], de fiecare parte, într-o structură osoasă denumită *labirint*. Aceste canale sunt orientate la unghiuri de 90° unele faţă de altele şi la baza lor se găsesc *utricula* şi *sacula*, într-o dilatare a labirintului osos. În continuarea acestei dilatări se găseşte cohlea, care conţine receptorii auditivi. Toate componentele aparatului vestibular (canalele semicirculare, utricula şi sacula) conţin fluid denumit *endolimfă*. Receptorii vestibulari sunt

[56] Denumirea de temporal a fost dată în Antichitate şi îşi are originea în latinescul „tempus", care înseamnă timp. Această asociere s-a făcut întrucât se ştia că oamenii albesc mai întâi în această zonă deci temporalul „arată timpul scurs".

găzduiţi de două tipuri de structuri specializate, *crestele ampulare* şi *maculele*. În total sunt cinci: câte o creastă ampulară la nivelul fiecărui canal circular, macula utriculară (orientată orizontal) şi macula saculară (orientată vertical). Acceleraţia *angulară* este detectată de către crestele ampulare, iar acceleraţia *lineară* de către macule.

Receptorii vestibulari sunt, în ambele tipuri de structuri, *celulele ciliate vestibulare*[57]. Stereocilii acestora se proiectează în materialul gelatinos al *cupulei* în cazul crestelor ampulare şi respectiv în *membrana otolitică* în cazul maculelor. Atât cupula, cât şi membrana otolitică sunt mai dense decât endolimfa care le înconjoară, astfel încât se deflectează inerţial prin aceasta în momentul mişcării capului, şi, odată cu ele, sterocilii celulelor ciliate, care produc descărcări de impulsuri în fibrele nervului vestibular. Utricula şi sacula formează împreună aşa-numitul *labirint static*, întrucât pe lângă mişcările în plan vertical şi orizontal detectează şi gravitaţia, prin presiunea pe care otoliţii[58] o exercită în permanenţă asupra celulelor ciliate de la acest nivel. Canalele semicirculare formează *labirintul dinamic*, care nu conţine otoliţi şi detectează numai acceleraţiile legate de rotaţiile capului în toate cele trei axe.

În momentul în care capul este întors într-o direcţie, receptorii vestibulari de partea respectivă descarcă impulsuri mai numeroase decât cei de partea opusă şi integrarea impulsurilor la nivel central traduce această asimetrie în informaţie asupra direcţiei de mişcare.

Conexiunile sistemului vestibular. *Nucleii vestibulari* sunt situaţi în apropierea ventriculului IV, la nivelul bulbului superior, joncţiunii bulbopontine şi părţii caudale a punţii, şi sunt în număr de patru de fiecare parte: *superior*, *inferior*, *medial* şi *lateral*. Pericarionii neuronilor din componenta vestibulară a nervului vestibulo-cohlear se găsesc în *ganglionul vestibular Scarpa*, situat în meatul acustic intern. Axonii neuronilor de la nivelul ganglionilor vestibulari aduc informaţii de la celulele ciliate din canalele semicirculare, utriculă şi saculă.

Aferenţele nucleilor vestibulari pot fi sistematizate astfel:

- axonii de la nivelul *canalelor semicirculare* ajung în nucleii vestibulari superiori şi mediali;

[57] În engleză sunt denumite „*hair cells*", însă am preferat să nu adoptăm în română termenul de „celule cu păr" şi să îl preferăm pe cel de *celule ciliate*, care defineşte, de altfel, şi tipul celular. Fiecare celulă ciliată are un număr de 40-80 de stereocili rigizi şi lungi, care sunt mircovili specializaţi.

[58] Otoliţii sunt formaţi din cristale de calciu.

- axonii de la nivelul *utriculei şi saculei* ajung în nucleii vestibulari laterali, mediali şi inferiori;
- fibrele *cerebelo-vestibulare* se proiectează la nivelul nucleilor vestibulari laterali;
- fibrele de la *nucleii oculomotori* coboară prin fasciculul longitudinal medial şi se proiectează la nivelul tuturor nucleilor vestibulari, acestea fiind atât directe, ipsilaterale, cât şi încrucişate, contralaterale;
- fibrele *spino-vestibulare* ajung la nivelul nucleilor vestibulari mediali şi laterali, aducând informaţii proprioceptive.

Nucleii vestibulari sunt interconectaţi prin fibre internucleare şi comisurale.

Eferenţele nucleilor vestibulari sunt:

- *vestibulo-cerebeloase* (din nucleii vestibulari laterali, mediali şi inferiori), către arhicerebel (vermis şi lob floculonodular), prin pedunculul cerebelos inferior, fiind ipsilaterale, neîncrucişate;
- *vestibulo-spinal*, pe de o parte prin tractul *vestibulo-spinal lateral* (din nucleii vestibulari laterali), care se proiectează ipsilateral către neuronii motori periferici din cornul anterior medular şi către nucleii nervilor vag (inclusiv area postrema) şi spinal accesor, şi, pe de altă parte, prin tractul *vestibulo-spinal medial* (din nucleii vestibulari mediali), care se proiectează contralateral către neuronii motori periferici de la nivelul segmentului medular cervical;
- *vestibulo-oculomotorii* (din toţi nucleii vestibulari), prin fasciculul longitudinal medial, către nucleii oculomotorului comun, trohlearului şi abducensului, cu fibre atât directe, ipsilaterale, cât şi încrucişate, contralaterale;
- *vestibulo-reticulate* (din toţi nucleii vestibulari) către substanţa reticulată[59] a trunchiului cerebral, bilateral;
- *vestibulo-talamo-corticale* (din nucleul vestibular superior), încrucişate, care după o staţie în talamusul contralateral (nucleii ventrali posteriori), ajung în aria corticală vestibulară, la nivelul lobului parietal, în scizura intraparietală, în scizura

[59] Substanţa reticulată primeşte informaţii de la toate modalităţile senzoriale şi senzitive, cât şi informaţii de la centrii motori. Substanţa reticulată are roluri multiple, printre care, prin proiecţiile către cortex, rolul de a stimula neuronii corticali, de a menţine starea de conştienţă şi de a induce starea de veghe.

centrală, lobulul inferior pariteal şi cortexul parietoinsular posterior[60], cortexul vestibular integrând informaţiile vizuale, vestibulare şi somatosenzoriale (în special proprioceptive).

Funcţiile sistemului vestibular. Cele *trei funcţii cardinale* ale sistemului vestibular sunt reglarea mişcărilor globilor oculari, asigurarea posturii şi stabilităţii mersului şi orientarea spaţială.

Prin conexiunile cu măduva spinării, cerebelul şi nucleii oculomotori, sistemul vestibular permite coordonarea mişcărilor corpului, capului şi globilor oculari. Prin tractul vestibulospinal influenţează tonusul muscular al grupelor musculare extensoare. Prin fasciculul longitudinal medial asigură integrarea mişcărilor globilor oculari cu mişcările gâtului. Proiecţia vestibulo-corticală permite atât orientarea spaţială, cât şi, prin proiecţiile secundare la nivelul sistemului limbic, componenta emoţională asociată cu vertijul (plăcută sau neplăcută). Ariile de asociaţie corticale permit şi senzaţia de stabilitate pe care o avem în mediul înconjurător. Conexiunea sistemului vestibular cu nucleul vagului şi area postrema explică modularea activităţii vegetative prin stimulare vestibulară, cât şi greaţa şi vărsăturile determinate de mişcare sau de leziuni vestibulare.

Reflexul vestibulo-ocular. Acesta este un reflex central, permis de conexiunile dintre nucleii vestibulari şi nucleii oculomotori, care are drept stimul declanşator mişcarea capului, iar ca răspuns, mişcarea globilor oculari. Calea aferentă este reprezentată de componenta vestibulară a nervului vestibulocohlear, iar cea aferentă de cele trei perechi de nervi oculomotori. O rotire a capului într-o parte determină mişcarea globilor oculari în direcţia opusă cu aceeaşi viteză.

Notă clinică: reflexul vestibulo-ocular se testează clinic prin aşa-numitele probe calorice[61]. Acestea constau în irigarea conductului auditiv extern cu apă rece (30°C) sau apă caldă (44°C) şi urmărirea reacţiei globilor oculari. Endolimfa situată în imediata apropiere a membranei timpanice îşi modifică temperatura după cea a apei introduse. Apoi, fluidul rece coboară întotdeauna, în timp ce fluidul cald urcă: în ambele situaţii se produce astfel o mişcare a endolimfei care stimulează receptorii vestibulari, însă în direcţii opuse. Astfel, când se foloseşte apă *rece*, la individul normal apare un nistagmus orizontal şi *opus* labirintului stimulat, cu durată de

[60] Tascioglu, 2005.
[61] Introduse în practica clinică de către Dix şi Hallpike, în 1952.

aproximativ două minute. Când se foloseşte apă *caldă* se obţine un nistagmus cu aceleaşi caracteristici, dar *către* labirintul stimulat. Probele calorice sunt valoroase în diagnosticul leziunilor vestibulare. De asemenea, la pacienţii comatoşi, prezenţa reflexului vestibulo-ocular şi simetria acestuia atestă integritatea nucleilor vestibulari şi oculomotori, cât şi a conexiunilor dintre aceştia (fasciculul longitudinal medial), deci un trunchi cerebral funcţional. Absenţa nistagmusului la instilarea unei mici cantităţi de apă foarte rece în conductul auditiv extern la un pacient comatos implică lezionarea gravă a trunchiului cerebral.

Sindromul vestibular. Echilibrul şi senzaţia de stabilitate se menţin atâta vreme cât există impulsuri vestibulare echivalente din cele două părţi. Dacă există o asimetrie, apare o deviaţie tonică spre partea hipovalentă (care poate fi cea afectată, în leziuni, sau cea sănătoasă, în boala Ménière). Disfuncţia sau lezionarea sistemului vestibular sau ale conexiunilor acestuia vor determina, din punct de vedere clinic, apariţia tulburărilor de fixare a privirii (nistagmus), a tulburării de echilibru şi a vertijului sau senzaţiei de instabilitate.

Nistagmusul reprezintă o mişcare involuntară ritmică a globilor oculari, care rămân în axe paralele, cu o componentă de deviaţie tonică, lentă, către vestibulul hipovalent, urmată de o mişcare rapidă de redresare în direcţia opusă. Direcţia nistagmusului este dată convenţional după componenta rapidă a acestuia (deşi componenta lentă este de fapt cea patologică, cea rapidă fiind comandată ca o corecţie de la nivelul generatorilor pontini).

Nistagmusul se clasifică în funcţie de tipul de mişcare ca *orizontal*, *vertical*, *rotator* (sau girator) în sens orar sau antiorar, retractil, *mixt* (spre exemplu orizonto-girator). Nistagmusul vertical este întotdeauna martorul unei leziuni în sistemul nervos central. Cel orizontal sau orizonto-girator apare atât în leziunile centrale, cât şi în cele periferice. De asemenea, nistagmusul poate fi *spontan* sau *provocat* de privirea într-o anume parte. Nistagmusul *paralitic* apare la cei cu pareze de nervi oculomotori când privesc în direcţia muşchiului paretic.

Există şi *nistagmus fiziologic*, care se produce, spre exemplu, atunci când vrem să fixăm cu privirea un obiect în mişcare (nistagmus optokinetic, a cărui absenţă este patologică şi trădează afectarea cortexului vestibular parietal). *Nistagmusul congenital* are o direcţie de obicei orizontală, este cel mai pronunţat la fixarea cu privirea a unui obiect şi este asociat adesea cu transmitere genetică recesivă legată de cromozomul X.

Afectarea *tonusului muscular* în sindromul vestibular se manifestă prin laterodevieri ale membrelor sau trunchiului care pot fi compensate şi corectate, în general, prin folosirea informaţiei vizuale. Clinic, se poate pune în evidenţă prin proba braţelor întinse[62], în care membrele superioare deviază lateral către vestibulul hipovalent, sau prin proba Romberg, la care pacientul, stând în picioare cu ochii închişi, deviază într-o singură direcţie (Romberg sistematizat).

Vertijul reprezintă senzaţia neplăcută de mişcare a pacientului în jurul obiectelor (vertij subiectiv) sau a obiectelor în jurul pacientului (vertij obiectiv). Vertijul este provocat de o nepotrivire (*mismatch*) a informaţiilor vestibulare cu cele vizuale şi proprioceptive (între informaţiile „aşteptate" şi cele cu adevărat recepţionate). Vertijul trebuie mai întâi diferenţiat de ameţeală, care este un termen mai larg, prin care pacienţii traduc multe senzaţii, de la vertijul real, la tulburarea de echilibru, senzaţia de leşin, senzaţia de instabilitate, anumite tipuri de cefalee. Ameţeala este o acuză foarte frecventă şi foarte nespecifică.

Vertijul se însoţeşte cu alte simptome, explicate de conexiunile nucleilor vestibulari, cum sunt cele psihice (anxietate extremă, apatie, tulburare de concentrare şi atenţie, depresie), vizuale (oscilopsia[63]), vegetative (paloare, greaţă, vărsături, sialoree) şi tulburarea de echilibru.

Cauzele care provoacă vertijul sunt vestibulare şi non-vestibulare. Sindroamele vestibulare pot fi centrale sau periferice (mai frecvente).

Există şi *vertij fiziologic*, cum este răul de mişcare (*kinetoza*) sau răul de înălţime.

Sindromul vestibular periferic este produs de afectarea labirintului sau nervului vestibular, este *complet* (apar toate semnele clinice) şi *armonic* (semnele se explică prin hipovalenţa vestibulului afectat) şi se asociază cu fenomene vegetative intense şi neplăcute. Apar devierea şi tendinţa de cădere către labirintul hipovalent şi nistagmusul orizontal sau orizonto-girator în direcţia opusă labirintului hipovalent. Vertijul este sever, de obicei cu paroxisme şi accentuat de mişcările capului. Ca *etiologie*, apare frecvent ca

[62] La proba bratelor întinse se pot evidenţia trei tipuri de deficite neurologice: deficitul motor, în care un membru deviază pe verticală în jos, deficitul vestibular, în care ambele membre deviază lateral, şi deficitul de sensibilitate profundă, în care apare o mişcare involuntară şi nesesizată de către bolnav, lentă, nesistematizată, în general pe verticală în sus.

[63] Oscilopsia reprezintă senzaţia că obiectele în repaus se mişcă.

urmare a detaşării fragmentelor otolitice (vertijul poziţional paroxistic benign), infecţiei virale sau altor procese inflamatorii (labirintite), creşterii volumului endolimfei cu degenerarea celulelor ciliate vestibulare (boala Ménière), traumatismelor cranio-cerebrale, tumorilor de unghi ponto-cerebelos (neurinoame), fistulei labirintice sau medicamentelor ototoxice (aminoglicozide, salicilaţi).

Sindromul vestibular central apare ca urmare a lezării nucleilor vestibulari, a conexiunilor acestora sau a vestibulocerebelului şi este descris ca *dizarmonic* şi *incomplet*. Din cauza densităţii mari a structurilor nervoase la nivelul trunchiului cerebral, sindromul vestibular central se asociază adesea cu alte semne neurologice, în funţie de localizarea şi extensia leziunii (de exemplu disfagie, dizartrie, dismetrie, diplopie, semne de fibre lungi). Nu are un tablou clinic unic şi patognomonic. În funcţie de etiologie, poate fi tranzitor, dar şi persistent, se poate instala acut şi sever, dar şi lent, cu intensitate mai scăzută. De multe ori şi nistagmusul este dizarmonic, în acest caz producându-se în toate direcţiile. Nistagmusul vertical apare de obicei în leziunile mezencefalice. Etiologia sindromului vestibular central cuprinde şi ea afecţiuni numeroase, printre care accidentele vasculare hemoragice sau ischemice (în teritoriul arterei cerebeloase postero-inferioare), scleroză multiplă, tumori la nivelul cerebelului sau trunchiului cerebral, migrenă bazilară, epilepsie vestibulară

Vertijul non-vestibular are, printre cauzele cele mai frecvente, bolile cardiovasculare, anxietatea (atacuri de panică), neuropatiile periferice, hipoglicemia.

SEMIOLOGIA AUDITIVĂ

Undele sonore parcurg canalul auditiv extern şi ajung la nivelul timpanului, membrană conjunctivă subţire, cu diametrul de 8-10 mm, care este prima componentă a sistemului de conducere a sunetelor din urechea medie. Prin timpan şi oscioarele de la acest nivel (ciocan, nicovală şi scăriţă) undele sonore se transformă în vibraţii mecanice, care se transmit prin fereastra ovală *endolimfei* labirintului membranos. Labirintul membranos este situat în interiorul labirintului osos din profunzimea stâncii osului temporal, spaţiul dintre structura osoasă şi cea membranoasă fiind ocupat de *perilimfă*[64].

Vibraţiile endolimfei se transmit la nivelul ductului cohleei[65], care conţine *organul lui Corti*, stimulând astfel *celulele ciliate auditive* din membrana bazilară a acestuia, celule specializate, cu rol de receptori. Organul lui Corti şi mebrana bazilară sunt astfel constituite încât diferite frecvenţe ale undelor sonore au amplitudine maximă în zone diferite ale membranei, această organizare structurală determinând *tonotopia*[66], care este conservată apoi de-a lungul căilor auditive, până la nivel cortical. Frecvenţele percepute de sistemul auditiv uman se situează între 20 şi 20.000 Hz, cu intervalul de sensibilitate maximă între 2.000 şi 5.000 Hz. Frecvenţele joase se percep la apexul cohleei, iar cele înalte la baza cohleei[67].

Căile auditive. Celulele ciliate auditive au capacitatea de a transforma vibraţii mecanice în potenţiale de acţiune, pe care le

[64] Perilimfa are o compoziţie similară cu a oricărui lichid extracelular, în timp ce endolimfa are un conţinut neobişnuit, extrem de bogat în potasiu.

[65] Cohleea este partea labirintului care conţine receptorii auditivi şi poartă acest nume datorită formei spirale, de cochilie de melc. De aici este denumit şi nervul care transmite informaţiile auditive (vestibulo-cohlear).

[66] Tonotopia este similară conceptual somatotopiei sistemelor motorii şi senzitive.

[67] Primul care a demonstrat această particularitate şi care a descris funcţionarea membranei bazilare a fost Georg von Békésy (1899-1972), fizician maghiar care a primit premiul Nobel în anul 1961.

transmit neuronilor bipolari care au pericarionii la nivelul ganglionului spiral Corti. Axonii acestora se alătură celor ai neuronilor din ganglionul Scarpa, formând nervul vestibulo-cohlear, care traversează meatul acustic intern, trece prin spaţiul subarahnoidian pentru a pătrunde în trunchiul cerebral la nivelul unghiului pontocerebelos. Aceste fibre fac sinapsă cu neuronii secunzi ai căii auditive, situaţi în nucleii cohleari anteriori şi posteriori, situaţi în partea infero-laterală a punţii. Păstrând tonotopia, fibrele provenind de la vârful cohleei sunt conectate cu nucleii cohleari anteriori, iar cele de la baza cohleei cu nucleii cohleari posteriori.

Axonii neuronilor din *nucleii cohleari posteriori* decusează la nivelul punţii şi îşi trimit axonii prin lemniscul lateral pentru a face sinapsă la nivelul coliculilor cvadrigemeni inferiori mezencefalici, unde se găseşte al treilea neuron al căii auditive. De la aceştia, informaţia se transmite mai departe către corpii geniculaţi mediali la nivelul talamusului, de unde neuronii de ordinul patru îşi proiectează axonii prin fibrele radiaţiei acustice către *cortexul auditiv primar*, situat pe marginea superioară a lobului temporal, în proximitatea văii sylviene (girul transvers Heschl, aria Brodmann 41). La nivelul girilor Heschl, tonotopia este conservată, stimulii frecvenţelor înalte ajungând în zona medială, iar cei ai frecvenţelor joase în zona laterală. Procesarea informaţiei auditive se face în ariile auditive secundare (ariile Brodmann 42 şi 22), unde prin asocierea şi compararea cu alte informaţii, sunetele capătă o anume semnificaţie.

Axonii neuronilor din *nucleii cohleari anteriori* se proiectează bilateral către *nucleii olivari superiori* şi către *nucleii lemniscului lateral* care conţin, în acest caz, al treilea neuron al căii auditive. De la acest nivel se realizează conexiuni din nou directe sau încrucişate cu coliculii inferiori mezencefalici, de unde neuronii de ordinul patru se proiectează către corpii geniculaţi laterali şi mai departe (neuroni de ordinul cinci) către cortexul auditiv primar.

Reflexele auditive şi reglarea acuităţii auditive. Pe lângă conexiunile descrise, din fibrele ascendente se mai desprind colaterale către cerebel, corpul trapezoid pontin, nucleii nervilor oculomotori, formaţiunea reticulată (sistemul reticulat ascendent activator), neuronii motori periferici care comandă musculatura cervicală, nucleul nervului facial. Toate aceste conexiuni stau la baza reflexelor declanşate de stimulii auditivi. Un asemenea reflex îl reprezintă, de exemplu, îndreptarea atenţiei către un zgomot puternic, moment în care contracţiile muşchilor oculomotori,

cervicali şi eventual şi scheletici determină întoarcerea capului şi corpului către stimulul sonor, sensul biologic al acestui reflex fiind explorarea vizuală. În plus, toţi nucleii de pe parcursul căii auditive au rolul de modulare şi integrare a informaţiilor auditive, inclusiv cu exercitarea unui mecanism de feedback al percepţiei, în funcţie de intensitatea undelor sonore. Astfel sunt posibile discriminarea percepţiei auditive şi acuitatea auditivă selectivă[68].

Este, de reţinut, de asemenea, faptul că informaţiile auditive se proiectează *bilateral* la nivelul cortexului auditiv, ceea ce face ca o leziune corticală unilaterală să nu se soldeze cu o hipoacuzie sesizabilă clinic.

Semiologia auditivă. Examenul clinic al funcţiei auditive se efectuează în mod obişnuit în serviciile de otorino-laringologie, audiometria reprezentând investigaţia care decelează caracterul deficitelor auditive. Scăderea, respectiv abolirea percepţiei auditive poartă numele de *hipoacuzie* şi respectiv *anacuzie* (surditate). Dacă este afectată calea mecanică de transmitere a sunetelor (afecţiunile urechii externe şi medii), apare o *surditate de transmisie* (otogenă), pe când leziunile structurilor receptoare, ale nervilor cohleari sau ale centrilor din sistemul nervos central determină apariţia unei *surdităţi de percepţie* (neurogenă).

Probele clinice obişnuite folosesc faptul că transmiterea undelor sonore se face pe două căi: *aeriană* (cea uzuală) şi *osoasă* (prin intermediul craniului). Transmiterea osoasă este mai rapidă decât cea aeriană (dar cu atenuare mai mare). Vorbirea şoptită este auzită în mod normal de la cinci metri, aceasta foloseşte transmiterea aeriană. Vorbirea cu voce tare foloseşte ambele căi de transmisie, atât aeriană, cât şi osoasă. În surditatea de percepţie, stimulii nu sunt percepuţi, indiferent de calea de transmisie, în timp ce în surditatea de transmisie stimulii nu sunt percepuţi pe calea aeriană, dar sunt percepuţi pe calea osoasă.

Proba Weber foloseşte transmiterea osoasă a sunetelor şi se efectuează folosind un diapazon cu 64 sau 128 de vibraţii/secundă. Acesta se amplasează la nivelul vertexului pacientului, în mod normal vibraţiile fiind percepute de aceeaşi intensitate pe ambele părţi. În cazul *surdităţii de percepţie* este uşor de înţeles că sunetul

[68] Acest mecanism de feedback funcţionează cu scopul biologic de a estompa stimulii auditivi permanenţi şi de a-i scoate în evidenţă pe cei intermitenţi sau neobişnuiţi. Astfel, să luăm exemplul unui mecanic de tren care lucrează într-o poluare sonoră remarcabilă. Acesta este capabil să audă mai bine în mediul în care lucrează decât indivizii neobişnuiţi cu poluarea sonoră, întrucât în cazul său a intervenit o inhibiţie permanentă a stimulilor auditivi poluanţi.

va fi perceput preponderent de către urechea sănătoasă. În cazul *surdității de transmisie* deși studenții se așteaptă ca sunetul să fie perceput egal de ambele părți (întrucât se folosește transmiterea osoasă, evitând transmiterea aeriană), nu se întâmplă așa. Sunetele sunt percepute *mai intens* la nivelul urechii bolnave, întrucât se produce un fenomen de hipersensibilizare a receptorilor auditivi, privați de stimulare din cauza afectării urechii medii. De aceea, se spune că în surditatea de percepție, proba Weber este lateralizată de partea urechii sănătoase, iar în surditatea de transmisie este lateralizată de partea urechii bolnave.

Proba Rinné folosește diferențele dintre calea de transmisie osoasă și cea aeriană și compară percepția auditivă pentru cele două căi, fiind capabilă să diagnosticheze surditatea de transmisie. Astfel, se așază diapazonul cu coada la nivelul mastoidei, de o parte, și sunetul este perceput un timp prin transmiterea osoasă. După ce acesta nu mai este perceput, furca diapazonului se mută în dreptul urechii și în mod normal sunetul este perceput din nou pentru câteva secunde, întrucât pragul percepției este mai scăzut pe calea aeriană decât pe calea osoasă. Proba Rinné pozitivă semnifică situația normală. Dacă după percepția pe calea osoasă sunetele nu mai sunt percepute pe calea aeriană, avem de a face cu o surditate de transmisie și proba Rinné în acest caz este negativă.

Patologia tulburărilor de auz. Simptomele auditive sunt generate de fenomene iritative sau lezionale. Percepția anormală a unui „țiuit" în ureche, cu un caracter cvasipermanent, este denumită *tinnitus,* iar cea a sunetelor scurte, de tipul pocniturilor, *acufene.* Tinnitusul este denumit *subiectiv* dacă este perceput numai de către pacient și *obiectiv* dacă poate fi perceput și de către medicul examinator. Acufenele și tinnitusul subiectiv au drept cauze *afecțiuni ale urechii medii,* cum sunt otitele acute și cronice, otoscleroza, traumatismele, expunerea la sunete intense (a mai fost denumită la tineri „boala cluburilor", întrucât apare după ascultarea muzicii cu volum ridicat) sau *afecțiuni ale urechii interne și nervului vestibulo-cohlear,* cum sunt intoxicațiile (cu aminoglicozide, alcool, chinină, aspirină) și infecțiile (sifilis, infecția cu virus urlian). Cauze de tinnitus obiectiv cu caracter pulsatil sunt anemia, hipertiroidia, sarcina, artrita temporo-mandibulară, hipertensiunea arterială. *Hiperacuzia,* reprezentând percepția exagerată a intensității sunetelor, este o situație clinică rară. Se întâlnește la unele persoane cu isterie, la migrenoși și la pacienții cu pareză facială

periferică (din cauza paraliziei mușchiului scăriței, nervul coarda timpanului fiind ramură a nervului facial). *Halucinațiile auditive* sunt tot fenomene excitatorii care trebuie diferențiate de acufene. Acestea au natură corticală și apar în psihoze (de obicei în schizofrenie, când pacientul „aude voci"). Se mai pot întâlni și în epilepsiile temporale, în tumorile cerebrale și, mai rar, în urma accidentelor vasculare cerebrale sau encefalitelor.

Hipoacuzia și *surditatea* sunt efectul unor procese patologice lezionale. Pentru surditatea de transmisie, acestea sunt localizate la nivelul urechii externe sau medii, iar pentru surditatea de percepție la nivelul receptorilor din urechea internă, nervului vestibulocohlear sau al sistemului nervos central. Dintre toate tulburările de auz, cea mai frecventă rămâne *presbicuzia*, afecțiune degenerativă care survine odată cu vârsta, se instalează simetric, bilateral, progresiv și se caracterizează prin pierderea celulelor ciliate auditive de la nivelul organului lui Corti. Surditatea de transmisie are drept cauze mai frecvente otitele, dopurile de cerumen și otoscleroza. Surditatea de percepție are ca etiologii boala Ménière (însoțită de tinitus și vertij paroxistic), tumori (mai ales neurinoame de acustic), scleroza multiplă, infecții virale, sifilisul (surditatea acută unilaterală este în general o manifestare tardivă a bolii), traumatisme cranio-cerebrale care interesează traiectul nervului, ototoxice, boli hematologice (leucemii, policitemia vera) și boala cerebro-vasculară.

Accidentele vasculare cerebrale dau rar surditate, astfel se întâmplă, de exemplu, în accidentele ischemice în teritoriul *arterei cerebeloase antero-inferioare*, care irigă partea inferolaterală a punții, unde se găsesc nucleii cohleari. Pe lângă surditatea unilaterală, în acest caz se vor mai asocia simptome vestibulare, pareză facială ipsilaterală, ataxie ipsilaterală, anestezie termo-algezică a hemicorpului contralateral și hemifeței ipsilaterale.

Deși, așa cum am stabilit, leziunile intranevraxiale dau rar surditate datorită proiecțiilor corticale bilaterale; există situații rare în care se întâlnește distrucția cortexului primar auditiv de ambele părți, care se caracterizează clinic prin surditate bilaterală.

LIMBAJUL ŞI PRAXIA

Limbajul reprezintă un sistem de comunicare specific rasei umane, caracterizat prin capacitatea de a înţelege şi de a transmite informaţii prin cuvinte. Limbajul este un proces cognitiv a cărui bază funcţională este formată dintr-un sistem de neurocircuite de o complexitate remarcabilă, care permite codificarea ideilor în cuvinte, astfel putând fi comunicate altora. Procesul de *gândire* trebuie diferenţiat de limbaj, în sensul că este responsabil de evocarea experienţelor trecute şi de producerea ideilor. Cu toate astea, este greu de imaginat o gândire fără limbaj, întrucât în majoriatea gândurilor noastre apelăm la codificări ale informaţiilor în cuvinte. Pe de altă parte, atât nou-născuţii, cât şi persoanele care suferă patologic de tulburări de limbaj gândesc folosind imagini, reprezentări sau concepte abstracte cărora le ataşează o semnificaţie sau o încărcătură emoţională. Copiii au o tendinţă naturală să vorbească, lucru sesizat poate pentru prima oară de Darwin, care notează: „Omul are o tendinţă instinctivă să vorbească, aşa cum observăm în gânguritul bebeluşilor noştri; nici un copil nu are în schimb tendinţa instinctivă de a pregăti mâncare sau a scrie." De asemenea, este bine cunoscut faptul că achiziţiile limbajului au loc mai uşor în copilărie.

Vorbirea trebuie şi ea diferenţiată de limbaj, reprezentând actul motor al exprimării prin cuvinte. Vorbirea cuprinde articularea cuvintelor şi este precedată de fonaţie (emisia de sunete). Pentru a vorbi este necesară coordonarea expirului, care prin vibraţia corzilor vocale duce la apariţia sunetelor, cu mişcările limbii, mandibulei şi dinţilor, care permit pronunţia cuvintelor. *Dizartria* (în forma completă a deficitului *anartria*) reprezintă tulburarea de pronunţie a cuvintelor, în timp ce *disfonia* reprezintă afectarea fonaţiei (prin cauze locale, neurologice sau ale aparatului respirator). Pacientul cu dizartrie înţelege perfect semnificaţia cuvintelor, le poate evoca, dar nu le poate pronunţa.

Organizarea limbajului şi predominanţa emisferică. Reprezentarea corticală a limbajului cuprinde mai multe neurocircuite care permit următoarele niveluri de organizare: 1) *fonematic* (comun tuturor oamenilor), 2) *lexical şi semantic* (cuprinde totalitatea cuvintelor pe care un individ le înţelege şi le foloseşte, 3) *sintactic* (organizarea cuvintelor în propoziţii, fraze şi structuri mai complexe) şi 4) *melodic* (prozodia, reprezentarea intonaţiei cuvintelor).

Tradiţional se consideră că ariile corticale ale limbajului sunt lateralizate la nivelul unui emisfer cerebral. Realitatea este mai complicată: aceste arii se găsesc în emisferul stâng la 90% dintre dreptaci şi 60% dintre stângaci[69], restul indivizilor având o repartiţie biemisferică a acestor arii. Se apreciază că un procent de numai 3% dintre oameni au ariile corticale ale limbajului numai la nivelul emisferului drept (aceştia sunt stângaci). Pe lângă aceste date, trebuie spus că oricum, la majoritatea indivizilor (chiar şi la dreptaci) şi emisferul drept joacă un rol în limbaj, şi anume în nivelul de organizare melodic. S-a constatat că leziuni la nivelul lobului frontal drept au adesea tulburări de prozodie emoţională şi nu mai respectă intonaţia, accentuarea şi cadenţa obişnuite ale cuvintelor şi propoziţiilor.

Ariile principale ale limbajului au fost descrise ca urmare a studiului deficitului de limbaj, care se numeşte *afazie* sau *disfazie*. Întrucât este o funcţie specifică oamenilor, nu există modele experimentale animale care să permită studiul limbajului[70]. Primele studii ale afaziei au demonstrat că două arii cerebrale sunt importante şi au responsabilităţi diferite în limbaj. Prima este situată în partea laterală a lobului frontal (aria lui Broca[71]) şi are rol motor, expresiv (în elaborarea cuvintelor), a doua este situată în partea posterioară şi superioară a lobului temporal (aria Wernicke[72]) şi are rol senzorial, receptiv (în înţelegerea cuvintelor). Astfel, informaţiile auditive sunt transformate în descărcări neuronale, care ajung prin nervul vestibulo-cohlear la nucleii trunchiului cerebral şi de aici pe căile ascendente până la nivelul ariilor auditive primare

[69] Se consideră că aproximativ 15% din populaţia europeană este formată din stângaci.

[70] La fel de interesant din punct de vedere neurologic şi filozofic, sistemele de comunicare ale animalelor sunt complet diferite şi nu folosesc arii corticale similare cu ale oamenilor.

[71] Descrisă de chirurgul francez Paul Broca, în anul 1861, în urma autopsiei unui bolnav afazic. Descrierea originală este: „La bolnavul nostru, sediul primar al leziunii a fost în a doua sau a treia circumvoluţiune a lobului frontal, mai probabil în aceasta din urmă. De aceea este posibil ca sediul limbajului articulat să rezide într-una sau în cealaltă dintre aceste circumvoluţiuni."

[72] Descrisă de către neurologul german Carl Wernicke în anul 1874.

şi secundare. O arie auditivă de asociaţie este considerată chiar aria Wernicke (aria Brodmann 22), în care cuvintele sunt decodate, căpătând înţeles. Celelalte arii de asociaţie importante se găsesc la nivelul girusurilor angular şi supramarginal (ariile Brodmann 39 şi 40), care integrează informaţiile auditive, vizuale şi ale sensibilităţii. Aria Wernicke este conectată cu aria Broca (ariile Brodmann 44 şi 45) prin *fasciculul arcuat*. La nivelul ariei Broca sunt neurocircuite care codifică semantica, gramatica şi articularea cuvintelor. Aceasta este conectată mai departe cu arii din cortexul premotor şi motor implicate în pronunţia cuvintelor. Limbajul expresiv este în permanenţă controlat şi modulat prin feedback de la nivelul ariei Wernicke.

Limbajul muzical are o altă arie de integrare corticală faţă de ariile principale ale limbajului, aceasta găsindu-se la nivelul lobului parietal din emisferul cerebral non-dominant. Limbajul muzical este folosit şi pentru recuperarea pacienţilor cu afazie (tehnică de *logopedie*).

Tipuri de afazie. *Afazia Broca (motorie, expresivă)* se caracterizează prin faptul că pacientul înţelege cuvintele, dar nu poate vorbi. Limbajul spontan este sever afectat, uneori este posibilă rostirea cu dificultate a unor cuvinte simple sau a unor silabe. De aceea, această formă de afazie a mai fost denumită *non-fluentă*. Denumirea obiectelor[73] şi repetiţia sunt şi ele afectate, vorbirea are un caracter „telegrafic". Apare *parafazia fonemică* (înlocuirea unei litere a unui cuvânt, de exemplu „masă" în loc de „casă") şi *verbală* (înlocuieşte un cuvânt cu un altul greşit, de exemplu „văd cu urechile"). *Perifrazele* reprezintă propoziţii care înlocuiesc un cuvânt pe care bolnavul nu îl poate evoca (spre exemplu denumeşte creionul ca „ăla cu care se scrie"). Înţelegerea frazelor mai complicate nu este nici ea perfectă întotdeauna.

Afazia Wernicke (senzorială, receptivă) determină o tulburare severă a înţelegerii limbajului vorbit, însă pacientul păstrează un discurs fluent, marcat de numeroase greşeli gramaticale, de parafazii şi *neologisme* (cuvinte noi, care nu există, dar care pentru bolnav au semnificaţie). Astfel este definită şi *jargonafazia* (pacientul vorbeşte o limbă numai de el înţeleasă) care caracterizează afazia Wernicke. Denumirea obiectelor şi repetiţia sunt de obicei afectate. Această formă de afazie a mai fost numită *fluentă* sau *surditate verbală*.

[73] Imposibilitatea de a denumi obiecte se numeşte *anomie*.

Pe lângă limbajul vorbit, limbajul scris este afectat şi el în mod obişnuit în afazii. Informaţiile vizuale ajung din aria vizuală primară în cele secundare şi apoi în cele de integrare, care decodifică simbolurile scrise (literele), acordându-le înţeles şi integrându-le cu informaţiile auditive. Astfel, în afazia Broca apare de obicei agrafia (incapacitatea de a scrie), iar în afazia Wernicke, *cecitatea verbală* sau *alexia* (incapacitatea de a citi prin nerecunoaşterea cuvântului scris).

Importantă este şi menţiunea că nu există afazie pur motorie sau pur senzorială, întotdeauna fiind vorba despre o afazie mixtă, predominant motorie sau senzorială. Pentru diagnosticul diferenţial al afaziei trebuie excluse anartria, afonia şi apraxia buco-linguală.

Afazia de conducere este cauzată de lezarea fasciculului arcuat sau a regiunii insulare. În acest caz bolnavii au afectare severă a repetiţiei (nu pot să repete cuvintele pronunţate de medicul examinator) şi prezintă un limbaj spontan cu întreruperi de căutare a cuvintelor. Componenta receptivă a limbajului este numai uşor afectată.

Termenul de afazie transcorticală se referă la afectarea altor arii corticale în afară de Broca şi Wernicke. *Afazia transcorticală senzorială* se produce prin afectarea zonei postero-inferioare a lobului temporal şi apare clinic, pe lângă tulburarea de înţelegere, deficit de câmp vizual. *Afazia transcorticală motorie* se produce prin leziuni ale lobului frontal stâng, fără distrugerea ariei Broca, iar clinic este tipică *echolalia* (repetarea involuntară a cuvintelor auzite).

Afazia anomică (amnestică) este provocată de leziuni corticale temporoparietale sau de substanţă albă corespunzătoare şi se caracterizează prin imposibilitatea de a denumi obiecte, care însă sunt recunoscute.

Afazia subcorticală poate adopta orice tablou clinic dintre cele deja menţionate, în funcţie de structurile lezate (talamus, ganglioni bazali, capsula internă).

Afazia globală este o combinaţie a afaziilor de tip Broca, Wernicke şi de conducere. Implică toate compartimentele limbajului, pacientul nu poate vorbi spontan, nu execută de obicei nici ordine simple date de către familie sau medicul examinator. Uneori pacienţii înţeleg câteva cuvinte simple (de exemplu propriul nume). Perseverenţa (repetarea la nesfârşit a unui singur cuvânt) şi neologismele apar frecvent. Repetiţia cuvintelor la ordin este însă sever afectată; pacienţii sunt anomici.

Limbajul gestual şi emoţional nu este afectat de regulă în afazii. Pacienţii realizează conotaţiile emoţionale pozitive şi negative, cum ar fi revederea unei persoane dragi sau tonul ridicat şi agresiv al vocii cuiva.

Alexii izolate pot apărea în leziunile temporo-occipitale stângi. În această situaţie pacienţii sunt capabili să recunoască literele individuale, dar nu pot citi. *Agrafii izolate* apar în afectarea lobulului parietal superior (aria 6 Brodmann).

Etiologia afaziilor este variată, cuprinzând accidentele vasculare cerebrale ischemice (teritoriul arterei cerebrale medii) sau hemoragice, traumatismele cranio-cerebrale, tumorile cerebrale (când deficitul poate apărea târziu, când tumora are deja dimensiuni mari, din cauza unei bune adaptabilităţi a ţesutului cerebral), boli degenerative (demenţe) sau inflamatorii-infecţioase (encefalite, infecţie HIV/SIDA etc.). Nu există o proporţionalitate directă între dimensiunile leziunii şi intensitatea simptomelor.

Praxia reprezintă capacitatea de a elabora şi executa acte motorii secvenţiale pentru a atinge un scop. Pentru efectuarea actelor motorii este necesară percepţia corectă a mediului înconjurător şi a schemei corporale, integrarea acestor informaţii prin prisma experienţelor anterioare, cât şi motivaţia pentru actul motor respectiv. Aria corticală responsabilă pentru praxie se găseşte în lobulul parietal inferior, în vecinătatea răspântiei parieto-occipitale a emisferului dominant. Aceasta este conectată cu regiunile corticale premotorii şi motorii din ambele emisfere.

Apraxia se defineşte ca incapacitatea de a executa un act motor în absenţa deficitelor motorii, de sensibilitate sau de limbaj şi în condiţiile păstrării stării de conştienţă şi absenţa tulburărilor psihice majore. Diagnosticul apraxiei se pune dând pacienţilor ordine intranzitive (nu utilizează obiecte, ci doar descriu şi mimează utilizarea acestora) şi tranzitive (utilizează obiecte). *Apraxia ideatorie constă* în imposibilitatea de elaborare a programului motor, pe care nu îl pot imagina, nu îl pot descrie sau mima examinatorului. Pacientul nu poate mima spre exemplu cum se dă un telefon sau cum se mănâncă. La gesturile tranzitive acest tip de apraxie se agravează. Leziunea responsabilă se află în vecinătatea răspântiei parieto-occipitale. *Apraxia ideomotorie* se caracterizează prin elaborarea unui program motor imperfect. Pacientul poate elabora şi evoca programul motor şi îl poate mima în general, dar cu greşeli. La gesturile tranzitive, acest tip de apraxie se ameliorează. Leziunile responsabile afectează fibrele care conectează aria praxiei cu ariile

motorii, aria vizuală sau a limbajului ori sunt afectate fibrele care conectează cele două emisfere (leziunea corpului calos cu sindrom de disconecţie). Există şi forme particulare de apraxie, cum sunt *apraxia oro-lingual*ă (cauzate de leziunea girusului supramarginal stâng sau a cortexului motor de asociaţie stâng), *apraxia construcţională* şi *apraxia de îmbrăcare* (ambele determinate de leziuni parietale).

Cel mai adesea apraxia însoţeşte afazia. Tulburări apraxice izolate pot apărea totuşi în accidentele vasculare cerebrale de mai mici dimensiuni, în vasculitele cerebrale, în diabetul zaharat, în afecţiuni neurodegenerative sau procese tumorale.

Agnozia este un sindrom cortical şi reprezintă tulburarea de recunoaştere senzorială în condiţiile conservării percepţiei şi atenţiei. Există agnozie tactilă (*astereognozia*), vizuală (*cecitate corticală*), auditivă (*surditate corticală*), corporală (*asomatognozia*). *Anozognozia* reprezintă simptomul în care pacienţii neagă prezenţa deficitului sau a bolii, iar *anozodiaforia* este o tulburare disforică în care bolnavii au o stare de bine nemotivată (ambele sunt rezultatul unei leziuni a lobului parietal non-dominant). Lezarea lobului parietal dominant duce la instalarea *sindromului Gerstmann*, caracterizat prin *agnozie digitală* (incapacitatea de a identifica şi denumi degetele mâinii), dezorientare dreapta-stânga, *acalculie* (incapacitatea de a face calcule aritmetice) şi *agrafie*.

NEUROPATII PERIFERICE

Patologia sistemului nervos periferic cuprinde afecţiuni cu lezarea pericarionilor (*neuronopatii*) sau cu lezarea axonilor, la nivelul nervilor periferici (*neuropatii periferice*). La rândul lor, neuropatiile pot fi, din punctul de vedere al substratului morfologic afectat, *mielinopatii* sau *axonopatii*. În cazul în care este afectat un singur traiect nervos, avem de a face cu o *mononeuropatie*, în timp ce atunci când suferă mai multe tracturi nervoase (în general simetric), cu o *polineuropatie*. Polineuropatiile generează simptome senzitive, motorii şi vegetative cu distribuţie distală şi simetrică. Radiculopatiile (afectarea rădăcinilor nervoase) pot fi monoradiculopatii sau poliradiculopatii. În poliradiculopatii deficitul motor este proximal, manevrele de elongaţie şi manevrele care cresc presiunea LCR (de exemplu tusea) produc durere. Procesul inflamator de la nivelul rădăcinilor se poate reflecta şi asupra biochimiei LCR, generând hiperproteinorahie şi uneori apariţia de elemente nucleate.

În funcţie de componenta afectată, neuropatiile pot fi senzitive, motorii, vegetative, mixte. În *neuronopatia senzitivă* sunt afectate celulele senzitive din ganglionul spinal, cu distribuţie largă a deficitului: proximal şi distal, la nivelul trunchiului şi al feţei. În neuronopatia motorie este afectat neuronul motor de la nivelul cornului anterior al măduvei spinării. Aceasta se reflectă clinic prin deficit motor, amiotrofii, fasciculaţii, asimetric, distal şi proximal. Un exemplu de neuronopatie motorie este scleroza laterală amiotrofică.

Poliradiculonevrita Guillain-Barré

Această afecţiune este un prototip al polineuropatiilor acute monofazice. Mecanismul patogenic este autoimun, inflamator. Poliradiculonevrita Guillain-Barré este considerată un sindrom, întrucât cuprinde mai multe variante, în funcţie de gradul de afectare

axonală sau mielinică, a fibrelor senzitive şi/sau motorii şi în funcţie de antigenele împotriva cărora sunt direcţionaţi autoanticorpii. Formele de sindrom Guillain-Barré sunt:

1. Poliradiculonevrita demielinizantă inflamatorie acută (cea mai frecventă în Europa şi America de Nord);
2. Neuropatia axonală motorie şi senzitivă acută;
3. Neuropatia axonală motorie acută;
4. Sindromul Miller-Fisher (oftalmoplegie, diplopie, ataxie, areflexie).

În *forma cea mai frecventă de boală*, simptomatologia este predominant motorie, dar şi senzitivă şi vegetativă. Evoluţia se face cu instalarea deficitelor neurologice în câteva ore, până la câteva zile.

Din punct de vedere patogenic, din conflictul autoimun la nivelul rădacinilor nervilor spinali rezultă demielinizări. Răspunsul imun este adesea declanşat în urma unei infecţii virale sau a unei imunizări. Uneori apare o boală diareică acută, care precede simptomele neurologice cu 2-3 săptămâni. În forma obişnuită sunt afectate teaca de mielină a nervilor periferici şi celulele Schwan, dar există şi boli pur axonale (acestea au letalitate crescută şi lasă sechele importante), care se asociază mai frecvent cu boala diareică acută şi în care se identifică anticorpi anti-campilobacter jejuni.

Clinic, antecedentele infecţioase specifice au loc cu 2-3 săptămâni înaintea debutului afecţiunii neurologice, care se caracterizează prin deficit motor, de obicei mai întâi la membrele inferioare (pacienţii acuză mers dificil), care evoluează progresiv spre membrele superioare şi musculatura intercostală, musculatura bulbară (disfagie, disartrie, disfonie, tulburări respiratorii), musculatura latero-cervicală şi cea oculomotorie. Uneori, evoluţia ascendentă are loc în câteva ore, putându-se ajunge la insuficienţă respiratorie, care necesită intubare oro-traheală de urgenţă. Deficitul motor este distribuit şi distal şi proximal. Iniţial poate apărea o durere musculară accentuată la elongaţie şi la manevrele care cresc presiunea LCR, cât şi hipoestezie, mai ales distal, la nivelul membrelor. De asemenea, apar şi tulburări de sensibilitate profundă (proprioceptivă), cu instalarea ataxiei. Un semn patognomonic îl reprezintă diminuarea şi abolirea reflexelor osteo-tendinoase. Dintre celelalte semne de sindrom de neuron motor periferic, amiotrofiile apar rar şi tardiv. Tulburările vegetative pot apărea precoce şi pot afecta prognosticul vital (hipotensiune arterială, tulburări de ritm cardiac, vasomotorii, gastro-intestinale).

Diagnosticul. Sindromul Guillain-Barré poate apărea la orice vârstă. La circa 5-7 zile de la instalarea deficitului motor, puncţia lombară evidenţiază modificările biochimice tipice (patognomonice) ale LCR: proteinorahie crescută fără pleiocitoză (*disociaţie albumino-citologică*). O excepţie de la această regulă fac pacienţii infectaţi cu HIV, de obicei în stadiul de SIDA. Examenul electrofiziologic efectuat la câteva zile de la debutul clinic, pune în evidenţă latenţa motorie distală crescută, scăderea vitezei de conducere (provocată de demielinizare) şi creşterea latenţei sau abolirea undei F (care reflectă calitatea conducerii proximale, la nivelul rădăcinilor nervilor spinali). Se poate ajunge până la un bloc complet de conducere proximal sau distal. Examenul cu ac nu arată în primele zile denervarea (cu exceptia formelor axonale de boală).

Forme particulare de boală sunt:

- forma cu deficit motor limitat la musculatura faringo-cervico-brahială (clinic, pacienţii prezintă disfonie, disfagie, tonalitatea vocii modificată, mobilizarea greoaie a capului şi a membrelor superioare, apar insuficienţa respiratorie şi sindromul de aspiraţie);
- forma Miller-Fischer (oftalmoplegie cu limitarea sau abolirea mişcării globilor oculari, ataxie, areflexie), care este greu de diferenţiat de patologia trunchiul cerebral;
- forma cu diplegie facială (o paralizie periferică a nervului facial, care se simetrizează în câteva zile);
- forma cu afectare bilaterală de nerv abducens însoţită sau nu de pareză de nerv facial.

Tratamentul poliradiculonevritei acute constă în:

- internare în spital, eventual în secţia de terapie intensivă, cu monitorizare cardio-respiratorie şi, dacă este cazul, cu ventilaţie mecanică;
- prevenirea complicaţiilor statului la pat (escare, pneumonii, infecţii urinare etc.);
- plasmafereză, 5 şedinţe efectuate precoce (scad sechelele, ameliorează simptomatologia respiratorie);
- administrarea de imunoglobuline intravenos 0,4 g/Kgc/zi timp de 5 zile (alternativă la plasmafereză, au reacţii adverse scăzute);
- mişcare pasivă şi activă care stimulează recuperarea motorie.

Administrarea cortizonului nu aduce nici un beneficiu!

Evoluţie, prognostic. În condiţiile diagnosticului precoce şi ale unui tratament corect, 70% dintre cazuri recuperează complet

deficitul neurologic, restul rămânând cu sechele variate. Mortalitatea este de 3-5%, mai crescută în forma axonală a afecţiunii, la pacienţii vârstnici cu patologie asociată, la cei cu deficit motor generalizat şi la cei care prezintă scăderea precoce a vitezelor de conducere.

În cazul în care apar remisiuni, recăderi, este vorba despre o polineuropatie inflamatorie demielinizantă cronică (aceasta este sensibilă la corticoterapie, dar şi la administrarea de imunoglobuline intravenos, la care răspund şi cazuri neresponsive la corticoterapie).

Polineuropatia diabetică

Polineuropatia diabetică este o complicaţie frecventă a diabetului zaharat (în tipul II de diabet zaharat, peste 50% dintre pacienţi au vitezele de conducere nervoasă scăzute şi 15% au semne clinice).

Forme clinice

1. *Forma cu afectare de nervi cranieni*; în ordinea frecvenţei, sunt nervii oculomotor comun, abducens şi facial. În oftalmoplegia diabetică, pupila e conservată pentru că fibrele parasimpatice sunt dispuse excentric la nivelul tractului nervului oculomotor comun. În diabetul zaharat apare infarctul fibrelor nervoase centrale cu afectarea muşchilor extrinseci ai globului ocular. Pareza de oculomotor comun poate fi primul semn clinic la un diabetic.
2. *Mononeuropatia* în orice teritoriu; frecvent sunt afectaţi nervii ulnar şi radial, crural şi sciatic popliteu extern.
   Aceste două forme pot fi acute sau subacute şi se însoţesc de durere la nivelul traiectului nervos.
3. *Mononeuropatia multiplex* afectează predominant centura pelvină, asimetric, însoţindu-se de amiotrofie precoce, abolirea reflexelor rotuliene; e foarte dureroasă şi evoluează subacut.
4. *Forma simetrică şi proximală* este cronică, senzitivo-motorie, afectează centurile scapulară şi pelvină, este nedureroasă. Caracterizează în general forme avansate de diabet zaharat.
5. *Forma pur senzitivă distală* are o evoluţie simetrică şi cronică. Pacientul relatează că „îi ard mâinile şi picioarele". Este de două tipuri: a) cu afectarea fibrelor scurte, superficiale, subţiri, senzitive (determină durere, parestezii, hipoestezii distal şi simetric, cu creşterea pragului la care sunt detectaţi

stimulii nociceptivi[74]) şi b) cu afectarea fibrelor nervoase groase, care sunt responsabile de sensibilitatea profundă (determină ataxie senzitivă similară celei din sifilis, numindu-se, de aceea, pseudotabes diabetic).

6. *Forma exclusiv vegetativă* este frecventă mai ales la debutul diabetului, manifestându-se prin hipotensiune ortostatică, alură ventriculară fixă nereactivă la efort; la aceşti pacienţi poate apărea infarctul miocardic silenţios. Alte manifestări posibile sunt constipaţia, gastropareza, tulburările de micţiune, tulburările de dinamică sexuală, hipersudoraţia şi anhidroza.
7. *Radiculopatia toracoabdominală dureroasă* mimează abdomenul acut şi se caracterizează prin tulburări de sensibilitate la nivelul dermatomului respectiv.

Clasificarea polineuropatiilor

1. *Acute* – sunt predominant motorii. Exemple: sindromul Guillain-Barré, polineuropatia difterică, polineuropatia porfirinică, polineuropatia asociată neuroinfecţiilor (cu HIV, virus citomegalic, virus Ebstein-Barr, Borellia burgdorferi) sau bolilor critice – în cazul ventilaţiei mecanice prelungite şi la politaraţi.
2. *Subacute* – sunt în general mixte (senzitivo-motorii). Etiologia acestora este:
   - carenţială – deficit de tiamină (polineuropatia alcoolică);
   - deficit de vitamină B12 (prin malabsorbţie);
   - medicamentoasă (hidrazida, cloramfenicolul, amiodarona, fenitoina, citostatice);
   - toxică (plumb, arsen, hidrocarburi); excepţie fac sărurile de taliu şi triortocrezil-fosfatul, care determină o polineuropatie de tip Guillan-Barré (inflamatorie acută).
3. *Multiplex* – complică diabetul zaharat, vasculitele autoimune, sarcoidoza, sindromul Sjögren, ischemia periferică cronică.
4. *Cronice* (cu durată de luni, ani) – sunt mixte (senzitivo-motorii). Pe lângă polineuropatia inflamatorie demielinizantă cronică (CIDP), care este o entitate clinică separată, apar ca o complicaţie în:

- diabetul zaharat;

[74] Ionescu-Tîrgovişte et al, 1987.

- colagenoze;
- disproteinemii;
- afecţiuni maligne, ca sindroame paraneoplazice (cancer de sân, ovar, pulmonar cu celule mici);
- hipotiroidism;
- lepră.

5. *Genetice* – cea mai frecventă este polineuropatia Charcot-Marie-Tooth (atrofia peronieră neurogenă), cu variante în funcţie de gena mutantă (sunt peste 10 tipuri cunoscute astăzi). Tot din această categorie face parte polineuropatia cu predispoziţie la paralizii de compresiune (întâlnită în porfirie, amiloidoză primară, aβ-lipoproteinemia).

MIOPATIILE

Miopatiile sau bolile musculare sunt diverse din punct de vedere etiologic şi se clasifică în ereditare şi dobândite. În tabelul 3 sunt prezentate bolile musculare cele mai frecvente. Miastenia gravis este încadrată separat, întrucât nu este propriu-zis o miopatie, ci o afecţiune a plăcii neuromusculare.

Tabelul 3. Afecţiunile musculare cele mai frecvente

Tipuri de miopatii	Afecţiuni	Detalii
Genetice	Distrofiile musculare	Defect primar al fibrelor musculare care se distrug progresiv (boala Steinert, distrofia Duchenne, distrofia Becker)
	Miopatiile congenitale	Anomalie de dezvoltare/maturare a fibrelor musculare
	Miopatiile metabolice	Boli mitocondriale, lipidoze, glicogenoze
	Canalopatiile	Mutaţii ale genelor care codifică proteine din componenţa canalelor ionice ale sarcolemei (miotonia congenitală Thomsen, paraliziile periodice)
Dobândite	Miopatii toxice şi medicamentoase	Alcool, toluen Amiodaronă, statine, corticosteroizi, omeprazol, zidovudină etc.
	Miopatii inflamatorii	Polimiozita, dermatomiozita, miozita cu incluzii – o parte sunt sindroame paraneoplazice. Sarcoidoza.
	Miopatii infecţioase	De cauză autoimună. Agenţi infecţioşi: HIV, HTLV-1, virusul Ebstein Barr, virusul citomegalic, Trichinella spiralis
	Miopatii endocrine	Afecţiuni ale tiroidei, paratiroidelor, suprarenalelor

Din punct de vedere **clinic**, trebuie să ne gândim la o boală musculară mai ales atunci când pacientul acuză scăderea progresivă a forţei musculare, simetric, la nivelul membrelor, cel mai

adesea prinzând centurile şi grupele musculare proximale, şi care nu prezintă fasciculaţii, modificări ale reflexelor osteotendinoase sau afectarea sensibilităţii. Crampele musculare pot fi uneori prezente. Fatigabilitatea exagerată, mersul legănat şi uneori durerea la nivelul maselor musculare se pot asocia tabloului clinic. Amiotrofiile nu sunt întotdeauna prezente în miopatii, uneori apărând chiar hipertrofii sau pseudohipertrofii musculare. În schimb, *reacţia idiomusculară*[75] este afectată. La palpare, grupele musculare pot da senzaţia de „împăstare". La anamneză şi examenul neurologic obiectiv trebuie insistat şi asupra grupelor musculare faciale, oculomotorii şi bulbare, întrucât se pot pune în evidenţă afectarea mimicii, diplopia, strabismul sau afectarea masticaţiei. Controlul diametrului pupilar nu este însă niciodată afectat. Cardiomiopatia se poate asocia şi ea în unele cazuri, de aceea investigarea funcţiei cardiace este indicată. Miopatiile care debutează în copilărie antrenează anomalii de dezvoltare adesea evidente la inspecţia clinică.

Dintre **examenele paraclinice,** cele mai importante informaţii sunt oferite de către *electromiogramă, biopsie musculară* şi *teste genetice.* Nivelul seric de creatin-kinază (şi eventual LDH) poate fi crescut, mai ales în miopatiile rapid progresive. Dozarea hormonilor tiroidieni poate demasca hipo- şi hipertiroidia (ambele se pot complica cu miopatie), iar ionograma este de folos în diagnosticul canalopatiilor (spre exemplu paralizia periodică hipopotasemică).

Examenul electric al nervilor pune în evidenţă viteze de conducere motorii şi senzitive normale. Distrugerea miofibrilelor şi membranelor musculare duce la apariţia aşa-numitului traseu miogen, înregistrat la electromiografia cu ac, caracterizat prin potenţiale de unitate motorie cu amplitudine scăzută, polifazice, cu interferenţă rapidă şi de durată scăzută. Electromiograma este de folos şi pentru diagnosticul diferenţial cu alte afecţiuni neurologice care pot genera un tablou clinic asemănător. Astfel se pot exclude polineuropatiile demielinizante inflamatorii cronice (CIDP), sindroamele miasteniforme şi miastenia gravis.

Biopsia musculară joacă un rol esenţial în diagnosticul miopatiilor. Alegerea muşchiului pentru biopsie se face evitând grupele neafectate (structura poate fi normală) şi grupele extrem de afectate (modificările structurale pot fi atât de importante încât distorsiunea

[75] Reacţia idiomusculară reprezintă contracţia musculară determinată de percuţia mecanică a muşchiului.

histologică să nu mai permită diagnosticul). Ţesutul se fixează de obicei atât în formol, cât şi la gheaţă, pentru a permite ulterior diferite tehnici de colorare şi histochimie (hematoxilin-eozină, Gomori, coloraţii pentru pentru lipide sau glicogen, adenozin-trifosfatază, distrofină, laminină). Uneori, din piesa de biopsie se efectuează şi reacţii biochimice diagnostice, se efectuează microscopie electronică sau analiză de mutaţii genetice.

Testele genetice constau în analiza mutaţională ADN cu identificarea mutaţiei genetice responsabile pentru apariţia miopatiei. Rezultatele fals pozitive sunt extrem de rare însă cele fals negative sunt posibile, de aceea uneori este nevoie de repetarea investigaţiei, chiar în laboratoare diferite.

Distrofiile musculare

Distrofiile musculare sunt un grup heterogen de afecţiuni genetice, ereditare, caracterizate prin degenerarea fibrelor musculare şi deficit motor cu evoluţie progresivă. La nivelul maselor musculare se acumulează ţesut conjuctiv şi adipos, cu arii de necroză focală, iar fibrele musculare variază în grosime. Pentru diagnosticul acestui grup de miopatii este necesară biopsia musculară, urmată de examen histopatologic.

Distrofia musuculară Duchenne[76] este cea mai frecventă dintre aceste boli; transmiterea ei genetică este recesivă şi legată de cromozomul X şi de aceea afectează predominant sexul masculin. Incidenţa sa este de 1/3.500 de nou-născuţi de sex masculin.

Manifestări clinice. Debutează în copilărie, la vârsta de 3-5 ani, cu probleme de mers, dificultate la urcatul treptelor, căderi repetate. Deficitul motor este distribuit predominant proximal la membrele inferioare, copiii afectaţi nu se pot ridica din poziţia de aplecare în faţă fără să se ajute cu mâinile (semnul Gowers). Apare o pseudohipertrofie gambieră cauzată de depozitele intramusculare de colagen (aspect herculean) însă forţa musculară e diminuată. În plus, este uşor de sesizat un contrast faţă de grupele lojei anterioare a gambei, care se atrofiază. De aceea, în timp se observă căderea piciorului şi tendinţa de a merge pe vârfuri, cu

[76] Neurologul francez Guillaume Benjamin Amand Duchenne (1806-1875) a fost un pionier al neuroelectrofiziologiei şi electroterapiei. A descris în 1868 distrofia musculară, o contribuţie importantă şi simultană având şi doctorul englez Edward Meryon care a realizat prima descriere histopatologică a fibrelor musculare afectate.

scurtarea caracteristică a tendonului lui Ahile. În fazele avansate ajunge să fie afectată şi musculatura membrelor superioare şi toracică. Aproximativ o treime dintre pacienţi prezintă şi o diminuare evidentă a performanţelor intelectuale. Cardiomiopatia este prezentă în majoritatea cazurilor şi se poate complica cu aritmii şi insuficenţă cardiacă.

Evoluţie, prognostic. Autonomia mersului este pierdută în jurul vârstei de 10 ani. La vârsta de 12 ani toţi pacienţii sunt imobilizaţi în scaunul cu rotile, iar decesul survine în majoritatea cazurilor până la 20 de ani, prin complicaţiile imobilizării.

Defectul genetic. Gena a cărei mutaţie este responsabilă pentru degenerarea fibrelor musculare a fost identificată cu ajutorul markerilor ADN cromozom-specifici pe braţul scurt al cromozomului X[77]. Mutaţiile sunt în 70% dintre cazuri deleţii sau duplicări. Proteina codificată de aceasta a fost denumită *distrofină*, intră în constituţia citocheletului şi este localizată la periferia fibrelor musculare, în contact cu sarcolema. Mutaţia genei se însoţeşte cu pierderea funcţiei proteinei, întrucât inhibă procesul de transcripţie, ceea ce face ca proteina să nu se mai exprime. Se crede că absenţa distrofinei destabilizează complexele proteice cu care este asociată în mod normal, producând instabilitatea sarcolemei şi declanşarea necrozei fibrelor musculare. Diagnosticul este tranşat prin biopsie musculară, metodele imunohistochimice evidenţiind lipsa proteinei din spaţiul perisarcolemal. Diagnosticul prenatal este posibil şi important de efectuat. Acesta se face prin analiză mutaţională fie a celulelor trofoblastului în săptămâna a 9-a, fie a amniocitelor în săptămâna a 12-a.

Diagnosticul se pune pe baza aspectului clinic caracteristic, examenului electromiografic, biopsiei musculare şi analizei genetice. În plus, enzimele musculare (mai cu seamă creatin-kinaza) sunt constant crescute. Boala nu beneficiază de tratament, terapia genică fiind în stadii experimentale.

Distrofia musculară Becker[78] are o incidenţă de 10 ori mai mică faţă de varianta Duchenne. Defectul genetic este tot la nivelul distrofinei, care în acest caz este exprimată, însă în cantităţi reduse[79]. Imunohistochimia pune în evidenţă o distribuţie variabilă a

[77] Murray et al, 1982.

[78] Descrisă în anul 1955 de către geneticianul german Peter Emil Becker (1908-2000).

[79] O situaţie similară se întâlneşte în extrem de rarele cazuri în care femeile purtătoare ale mutaţiei dezvoltă semnele bolii.

cantităţilor de distrofină, atât de la o fibră musculară la alta, cât şi în cadrul aceleiaşi fibre. Debutul este în acest caz mai tardiv, în adolescenţă, simptomele sunt similare, dar mai blânde, pierderea autonomiei mersului are loc după 25 de ani, iar bolnavii supravieţuiesc până în decada a patra sau chiar mai mult. Afectarea cardiacă apare mai rar însă când apare este la fel de severă.

Fiii celor cu maladie Becker nu sunt purtători ai mutaţiei, însă toate fiicele sunt. Pentru acestea, sfatul genetic şi testele de diagnostic perinatal sunt importante, întrucât fiii lor pot dezvolta distrofie de tip Duchenne.

Distrofia miotonică Steinert[80] este o boală cu transmitere autosomal dominantă, gena responsabilă (DMPK) fiind localizată pe cromozomul 19 şi fiind caracterizată de o expansiune trinucleotidică instabilă (CTG). La indivizii normali, această repetiţie apare de mai puţin de 37 de ori, în timp ce la persoanele afectate de mai mult de 50 de ori[81]. Această repetiţie se soldează cu sechestrarea intranucleară a ARN mutant şi o tulburare generală a metabolismului intracelular al ARN, care pare să fie răspunzătoare de apariţia simptomelor.

Prevalenţa distrofiei miotonice este de 5/100.000 de locuitori, fiind a doua ca frecvenţă după distrofia Duchenne, iar severitatea afecţiunii este foarte variabilă, de la forme asimptomatice, până la forme congenitale cu prognostic foarte sever. Această severitate se intensifică de la o generaţie la alta, odată cu creşterea numărului de repetiţii trinucleotidice, fenomen cunoscut sub numele de *anticipaţie*.

Forma comună debutează în decada a treia sau a patra şi asociază deficit muscular, amiotrofii, fenomen miotonic şi manifestări sistemice. Afectarea musculară este distribuită predominant facial, cervical şi în segmentele distale ale extremităţilor. În semiologie se menţionează că aceşti pacienţi au o „figură adormită". *Fenomenul miotonic* care apare la nivelul mâinilor constă într-o întârziere de relaxare musculară. Dacă nu este evident, acest fenomen poate fi produs prin percuţia cu ciocănelul de reflexe a eminenţei tenare. Contracţia musculară prelungită nu se însoţeşte de durere, astfel încât pacienţii nu evocă întotdeauna deficitul pe parcursul anamnezei. La electromiografie, electrodul cu ac înregistrează aşa-numitele *salve (rafale) miotonice*. Manifestările

[80] Descrisă de către doctorul german Hans Gustav Wilhelm Steinert, în 1909 şi relativ în acelaşi timp de către Curschmann, Batten şi Gibb.

[81] S-au descris cazuri cu 2.000 de repetiţii CTG.

clinice extramusculare constau în cataracte bilaterale şi calviţie precoce şi extinsă. Mai pot apărea tulburări de personalitate, disfuncţii metabolic-endocrine (diabet zaharat de tip II, hipogonadism), tulburări de conducere şi de ritm cardiac, surditate.

Forma congenitală se caracterizează prin deficit motor generalizat, mai pronunţat la nivelul feţei, împreună cu retard locomotor şi mental. Un criteriu obligatoriu de diagnostic al acestei forme este diagnostirea mamei cu distrofie miotonică, indiferent de gradul de severitate (această formă nu se transmite decât pe linie maternă). În acest caz, nou-născutul prezintă o hipotonie marcată[82], cu deficit motor flasc generalizat, cu afectarea reflexelor de hrănire (supt, deglutiţie) şi uneori cu detresă respiratorie severă. Fenomenul miotonic nu este prezent de la naştere. Un sfert dintre aceşti copii decedează.

Tratament. Nu există tratament specific pentru distrofia miotonică. Pentru rarele forme clinice în care mitonia este severă şi deranjantă se poate prescrie fenitoină sau mexitil, cu avizul cardiologului. Cataractele pot beneficia de intervenţie oftalmologică.

Miopatiile inflamatorii idiopatice (miozite)

Acest grup reuneşte trei afecţiuni care au în comun un răspuns imunitar anormal îndreptat împotriva muşchiului striat, însoţit de inflamaţie. Manifestările clinice, elementele histopatologice caracteristice puse în evidenţă în urma biopsiei musculare şi markerii imuni individualizează fiecare afecţiune. Apar la orice vârstă, însă la copii este mai frecventă dermatomiozita. Incidenţa miopatiilor inflamatorii în Europa şi SUA este de aproximativ 1/100.000 locuitori/an şi rata de mortalitate este de 20% la cinci ani de la debut.

Dermatomiozita şi *polimiozita* prezintă trăsături comune: clinic apare un deficit motor simetric, predominant proximal, care se dezvoltă pe parcursul săptămânilor sau lunilor, care răspunde la tratamentul cu corticosteroizi şi ambele se asociază cu o gamă largă de afecţiuni maligne, ca sindroame neoplazice. Prognosticul lor este nefavorabil dacă există carcinom asociat, dacă afectează persoane în vârstă sau cardiopate. Deşi clasificată printre miopatiile inflamatorii, *miozita cu corpi de incluzie* se caracterizează printr-un

[82] În engleză, acest tip de copil este denumit „the floppy infant". Copilul nu poate susţine capul şi nu poate adopta poziţia şezut. Când copilul este ţinut de mâini, capul cade pe spate.

proces inflamator minim şi greu de pus în evidenţă. Este cea mai frecventă boală din acest grup la pacienţii de peste 50 de ani şi, spre deosebire de dermatomiozită şi polimiozită, prezintă clinic deficit motor distal.

Dermatomiozita este o boală a capilarelor de la nivelul muşchilor (vase endomisiale) şi din derm, mediată de imunitatea umorală şi de atacul complementului. Apare de obicei la adulţi, dar uneori şi la copiii între 5 şi 15 ani.

Manifestările clinice se exprimă la nivelul tegumentelor şi muşchilor. Cele *cutanate* sunt eritemul cu edem la nivelul feţei (periorbitar), gâtului şi umerilor, plăcile eritematoase în bandă la nivelul suprafeţelor de extensie a mâinilor, degetelor, coatelor (papule Gottron), eritemul periunghial durereros (semnul manichiurii). Semnele *musculare* constau în instalarea progresivă, subacută, a unui deficit proximal la nivelul membrelor (muşchii cvadriceps, deltoid), uneori şi cervical, cu tulburare de deglutiţie fără dizartrie. Mialgii nu apar decât în 30% dintre cazuri. Uneori sunt prezente durerile articulare şi fenomenul Raynaud. Pacienţii se plâng de obicei de dificultate la urcarea şi coborârea treptelor, la ridicarea din poziţia şezândă, la menţinerea poziţiei capului. Uneori se asociază şi manifestări cardiace (aritmii, insuficienţă cardiacă) sau pulmonare (pneumonie interstiţială sau de aspiraţie).

Probe paraclinice şi de laborator. Sindromul inflamator biologic este moderat şi este prezent numai în jumătate dintre cazuri în momentul diagnosticului. Creşterea enzimelor musculare (creatinkinază, LDH, aldolaza) nu este obligatorie (apare în 80% dintre cazuri), fiind corelată cu intensitatea procesului de necroză musculară. Mioglobinuria, cât şi leucocitoza, pot fi prezente. Factorul reumatoid se pozitivează în jumătate dintre cazuri, ca şi anticorpii antinucleari nespecifici. Anticorpii antisintetază (JO1) sunt relativ specifici, dar nu sunt întotdeauna prezenţi. Electromiografia demonstrează un traseu tipic de miopatie. Biopsia musculară pune în evidenţă infiltrate inflamatorii perivasculare, cu distribuţie parcelară, vacuolizare ischemică şi atrofie. Aceasta se efectuează de obicei din deltoid sau cvadriceps, evitându-se muşchii supuşi explorării electromiografice.

La adulţi, mai ales după 40 de ani, trebuie întotdeauna căutată o boală malignă asociată. Pentru aceasta sunt necesare alte investigaţii, precum radiografia pulmonară, mamografia, ecografia pelvină, endoscopia gastro-intestinală superioară şi inferioară. Cancerul se asociază în 20% dintre cazurile de dermatomiozită, iar semnele

clinice ale acesteia preced pe cele ale bolii maligne în 70% dintre cazuri.

Tratamentul constă în corticoterapie de lungă durată (1-2 ani). Se foloseşte prednisonul în doze de 0,5-2 mg/kgc; după rezoluţia simptomatologiei tratamentul e întrerupe treptat. Bolnavul tratat evoluează adesea cu remisiuni şi recăderi. Există şi forme agresive şi rapid invalidante. În schema de tratament mai pot fi folosite, în caz de evoluţie nefavorabilă sub corticoterapie, imunosupresoarele (azatioprina – Imuran, doză de menţinere 1-2 mg/kgc/zi) şi imunoglobulinele administrate intravenos (2 g/kgc/zi, timp de 3-5 zile, cure lunare).

Polimiozita diferă patogenic de dermatomiozită prin activarea, pe lângă inflamaţie, a unui mecanism celular citotoxic (prin histopatologie se demonstrează invazia infiltratului inflamator în fibrele musculare, nefiind restricţionat numai la nivelul capilarelor endomisiale). Boala apare numai la adult şi se manifestă clinic numai muscular. De asemenea, este prezentă în ceea ce a fost denumit „overlap syndrome", alături de alte boli autoimune, cum sunt sclerodermia, lupusul sistemic eritematos, poliartrita reumatoidă, sindromul Sjögren, poliarterita nodoasă. Spre deosebire de dermatomiozită, mialgiile sunt adesea acuza care aduce pacienţii la medic. Tratamentul este similar dermatomiozitei.

Miozita cu corpi de incluzie se caracterizează prin deficit motor distal (uneori asimetric) şi atrofii musculare, care predomină la membrele inferioare, mai ales la nivelul flexorilor plantari şi cvadricepsului femural. Există atât forme sporadice, cât şi forme ereditare de boală. Este mai frecventă la bărbaţi şi instalarea simptomelor este mai lentă decât în cazul dermatomiozitei sau polimiozitei. În general apare o creştere a nivelului seric de creatinkinază, iar biopsia pune în evidenţă o vacuolizare a fibrelor musculare şi infiltrat inflamator discret. La microscopie electronică se observă corpi de incluzie la nivelul acestor vacuole. Nu răspunde la corticoterapie, imunosupresoare şi la nici un alt tratament cunoscut.

SINDROAMELE MIASTENICE

Miastenia gravis

Miastenia gravis[83] este o boală autoimună relativ rară care afectează receptorii nicotinici postsinaptici de la nivelul plăcilor neuromusculare. Din cauza producţiei de anticorpi anti-receptor, numărul de receptori diminuează, în timp şi acetilcolina eliberată în fanta sinaptică nu găseşte receptori disponibili pe care să acţioneze. Aceasta se traduce clinic prin deficit motor care se instalează progresiv odată cu activarea repetată a muşchilor şi prin recăpătarea forţei musculare după repaus. Prevalenţa în Europa şi SUA este în jur de 20/100.000 de locuitori. Boala netratată avea o mortalitate de 50%, dae în prezent speranţa de viaţă a miastenicilor este apropiată de cea a populaţiei generale. Afecţiunea este mai frecventă la femei, raportul general femei/bărbaţi fiind de 3/2. Debutul are două vârfuri de frecvenţă: unul în decada a treia, care afectează mai mult femeile şi în care este frecventă persistenţa timusului cu hiperplazie, şi un al doilea în decadele a şasea şi a şaptea care afectează mai mult bărbaţii şi se asociază cu tumorigeneză timică (timoame).

Fiziopatologie. *Rolul autoanticorpilor.* Autoanticorpii circulanţi de tip IgG alterează funcţia receptorilor de acetilcolină, grăbesc turnoverul acestora şi induc toxicitate mediată de complement îndreptată împotriva sarcolemei. Aceştia sunt detectaţi în 80-90% dintre pacienţii cu miastenia gravis generalizată care nu au primit tratament imunosupresiv. Studii recente au arătat că un procent

[83] Prima descriere a miasteniei gravis datează din anul 1672 şi aparţine savantului englez Thomas Willis, al cărui nume este purtat de poligonul vascular anastomotic de la baza creierului. Denumirea de miastenia gravis a fost dată de către neurologul german Friedrich Jolly în 1895. Demonstrarea prezenţei anticorpilor anti-receptor de acetilcolină în serul pacienţilor cu miastenie a apărut abia în anul 1976, prin studiul lui Lidstorm et al.

important dintre pacienţii seronegativi pentru anticorpii anti-receptor de acetilcolină sintetizează alt tip de anticorpi, anti-kinază musculară specifică (anti-MuSK)[84]. MuSK este o proteină transmembranară asociată receptorilor de acetilcolină, cu roluri multiple în organizarea şi menţinerea sinapselor neuromusculare, printre care esenţială este aglomerarea receptorilor la nivelul versantului postsinaptic. Astfel dacă MuSK nu se activează, numărul de receptori disponibili scade[85]. În forma oculară a miasteniei gravis, numai 50% dintre pacienţi sunt seropozitivi pentru anticorpii anti-receptor de acetilcolină, în schimb sunt mai numeroşi cei cu anticorpi anti-MuSK.

Rolul timusului şi al limfocitelor T. Deşi autoanticorpii sunt produşi de către limfocitele B, şi limfocitele T joacă un rol în patogenia bolii, în sângele periferic al pacienţilor putându-se identifica ambele tipuri limfocitare sensibilizate la structura receptorilor de acetilcolină. Celulele T helper (CD4+) răspund la stimularea cu fragmente de receptor degradate enzimatic prin activare, declanşarea prezentării antigenului şi proliferarea limfocitelor B prin intermediul citokinelor. La nivelul timusului se găsesc celule mioide (celule cu fenotip asemănător miocitelor), care exprimă receptori de acetilcolină şi care se presupune că declanşează răsunsul imun anormal. O altă teorie susţine că acesta ar putea fi declanşat de infecţii cu virusuri ale căror antigene mimează structura receptorilor de acetilcolină, având loc o reacţie imună încrucişată. La examinarea histopatologică, la 75% dintre pacienţi se găsesc modificări ale timusului (fie hiperplazii, fie tumori). În figura 13 este schematizată placa motorie şi sunt explicate modificările care apar în acest nivel în miastenia gravis.

Manifestările clinice constau în deficit motor fluctuant, declanşat de efortul muscular şi care dispare după repaus, cu distribuţie variabilă, afectând musculatura extrinsecă a globilor oculari, musculatura bulbară şi a extremităţilor. De multe ori, primele semne sunt diplopia sau ptoza palpebrală, care pot fi asimetrice. În 15% dintre cazuri deficitul motor rămâne limitat la nivelul musculaturii extraoculare, ceea ce defineşte o formă clinică aparte, *miastenia*

[84] Hoch et al, 2001. MuSK provine de la „muscle specific kinase". Studiul iniţial al lui Koch a raportat prezenţa anticorpilor anti-MuSK la 66% dintre pacienţii fără anticorpi anti-receptor de acetilcolină, însă studiile următoare au găsit procente mai reduse, între 4-47%.

[85] Această situaţie fiziopatologică este un exemplu elocvent al unei afecţiuni care poate fi produsă prin interferenţa cu proteine diferite care participă la funcţionarea aceleiaşi structuri (în acest caz sinapsa neuromusculară). Şi în cazul miopatiilor şi al altor boli care sunt dincolo de scopul acestui manual, situaţia este similară.

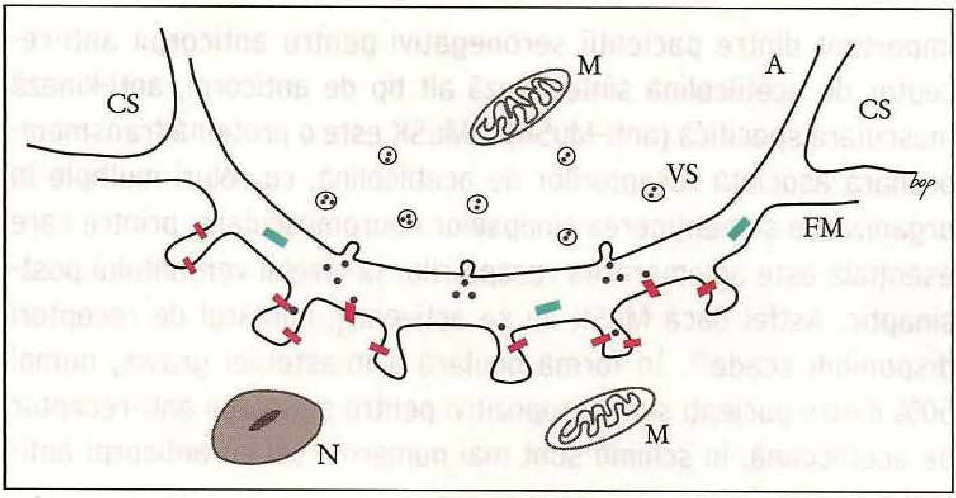

Figura 13. Placa motorie – reprezentare schematică. Axonul (A) se află la nivelul plăcii motorii (sinapsei neuromusculare), în imediata vecinătate a sarcolemei (20-50 nm), celulele Schwann (CS) situându-se în afara sinapsei. În vecinătatea axolemei se găsesc vezicule sinaptice (VS) care conțin acetilcolină (în albastru), care sunt eliberate în fanta sinaptică cu consum de energie (furnizată de mitocondrii, M). Acetilcolina se cuplează cu receptorii de acetilcolină (în roșu), care se găsesc pe sarcolemă, care prezintă falduri la acest nivel. În vecinătatea sarcolemei, în fibrele musculare (FM) se găsesc numeroși nuclei (N) și mitocondrii. Cuplarea acetilcolinei cu receptorii duce, prin semnalizare intracelulară, la contracția fibrelor musculare. La nivelul sarcolemei și membranei bazale se găsește o enzimă, acetilcolinesteraza (în verde), care îndepărtează rapid moleculele de acetilcolină de la nivelul fantei sinaptice. În miastenie, autoanticorpii circulanți de tip IgG alterează funcția receptorilor de acetilcolină, grăbesc turnoverul acestora și induc toxicitate mediată de complement îndreptată împotriva sarcolemei, ceea ce duce la scăderea numărului de receptori disponibili și la epuizarea acestora după contracții musculare repetate.

oculară. În restul cazurilor, deficitul motor se extinde la centuri și extremități, definind *miastenia generalizată*.

Prin afectarea mușchilor bulbari apare dizartria, cu voce nazonată, tulburarea de deglutiție și disfonia. Aproape întotdeauna apar tulburări de masticație și mimică, adesea gura și ochii rămânând întredeschiși. Afectarea mușchilor inspiratori atrage după sine dificultatea de a tuși și riscul aspirației lichidelor și alimentelor. Cu timpul, în formele generalizate, ridicarea din scaun, ortostațiunea și mersul devin dificile. Progresia deficitului motor în miastenie se face cranio-caudal: ocular, facial, bulbar, trunchi și centuri, membre. Se bănuiește că această ordine destul de strictă de afectare a diferitelor grupe musculare se explică prin densitățile diferite de receptori nicotinici în diferite zone (densitate mai mică în mușchii oculomotori, faciali și masticatori și mai mare în mușchii extremităților).

Fatigabilitatea este un element clinic cheie în recunoașterea afecțiunii. Severitatea simptomelor este mai mare în partea a doua a zilei sau după efortul fizic. La examenul neurologic aceasta poate

fi pusă în evidenţă cerând pacientului să efectueze anumite exerciţii, cum ar fi să privească repetat în sus sau să efectueze ridicări de braţe sau genuflexiuni.

La examenul obiectiv, reflexele osteotendinoase sunt întotdeauna normale şi nu există tulburări de sensibilitate.

S-a constatat o asociere semnificativă dintre alte boli şi miastenia gravis. Pe lângă tumorile timusului, deja menţionate, în această situaţie mai sunt afecţiunile tiroidei (guşa nodulară, hiper- sau hipotiroidia), poliatrita reumatoidă, pemfigusul, lupusul eritematos sistemic, sindromul Sjögren, polimiozita şi anemia Biermer.

Evoluţia clinică a bolii netratate este variabilă, uneori cu agravare progresivă în câteva luni, alteori cu fluctuaţii. Exacerbări ale simptomatologiei pot fi declanşate de infecţii, stres, căldură excesivă, menstră, sarcină, hipertiroidie, tulburări electrolitice şi medicamente care interferă cu transmiterea neuromusculară (vezi tabelul 4).

Tabelul 4. Medicamente care pot exacerba simptomatologia miastenică

Clasa de medicamente	**Exemple**
Antihipertensive şi antiaritmice	Betablocantele, blocantele de canale de calciu, chinidina, procainamida
Antibiotice	Aminoglicozidele, macrolidele, penicilinele, tetraciclinele
Antiepilepticele	Barbituricele, fenitoina
Psihoactive	Antidepresivele triciclice, haloperidolul, benzodiazepinele
Altele	Anestezia generală cu relaxanţi musculari, magneziul, levotiroxina, ACTH, corticoizii (paradoxal, dozele mari la începutul tratementului)

Criza miastenică şi criza colinergică. Agravările survin mai frecvent în primul an de la debutul bolii şi pot duce la aşa-numitele *crize miastenice*, caracterizate prin insuficienţă respiratorie, anxietate extremă, sindrom confuzional, ptoză palpebrală, midriază, dizartrie, disfagie, paloare şi tahicardie. Tratamentul acestora constă în intubare orotraheală, asistenţă ventilatorie, administrarea de anticolinesterazice, plasmafereză şi, eventual, administrarea de imunoglobuline intravenos. Unul dintre factorii de confuzie în tratamentul miasteniei este că lipsa medicaţiei, dar şi excesul de medicaţie pot determina tablouri clinice asemănătoare. Astfel, supradozajul medicaţiei declanşează *criza colinergică*, în care pacienţii prezintă insuficienţă respiratorie, uneori cu bronhospasm şi

wheezing, cianoză, anxietate, diaforeză, agitaţie, disfagie, dizartrie, mioză, bradicardie, hipersalivaţie, incontinenţă urinară, fasciculaţii musculare, tenesme, diaree. Diametrul pupilar şi frecvenţa cardiacă sunt semne care pot ajuta neurologul în estimarea statusului de stimulare colinergică, făcând astfel diferenţa între tipurile de crize[86]. Tratamentul crizei colinergice constă în suport ventilator şi simptomatic (administrarea de bronhodilatatoare anticolinergice, atropină) şi reducerea dozei de inhibitor de acetilcolinesterază.

Clasificare. Aparţinând lui Osserman[87], clasificarea clasică împarte miastenia gravis în patru grupe, în funcţie de severitatea simptomatologiei. Tabelul 5 prezintă aceste grupe, împreună cu definiţia lor.

Tabelul 5. Clasificarea Osserman a miasteniei gravis în funcţie de severitate

Clasa	Frecvenţa	Descriere
Clasa I	15%	Miastenie care afectează strict musulatura oculară.
Clasa IIa	30%	Miastenie generalizată cu simptomatologie blândă, fără crize, responsivă la tratament.
Clasa IIb	25%	Miastenie generalizată cu simptomatologie de intensitate moderată, afectare severă a musculaturii bulbare şi a membrelor, dar fără crize; răspunsul la tratament este suboptimal.
Clasa III	15%	Miastenie acută fulminantă cu simptomatologie severă şi progresie rapidă, cu insuficienţă respiratorie şi răspuns slab la medicaţie. Are incidenţă mare timomul. Mortalitatea este ridicată.
Clasa IV	10%	Miastenie tardivă severă, cu simptomatologie similară cu a clasei III, care rezultă însă din evoluţia progresivă în cel puţin doi ani de la clasa I sau II.

În prezent, clasificarea cea mai folosită a afecţiunii este cea a Fundaţiei Americane pentru Miastenia Gravis (Myasthenia Gravis Foundation of America Classification), redată în tabelul 6.

[86] Pentru a evoca stimularea colinergică din criza colinergică, în literatura de specialitate din limbă engleză se foloseşte uneori prescurtarea de sindrom SLUDGE, care provine de la: „salivation", „lacrimation", „urinary incontinence", „diarrhea", „GI upset and hypermotility", „emesis".

[87] Osserman, 1958.

Tabelul 6. Clasificare Fundaţiei Americane pentru Miastenia Gravis în funcţie de severitate

Clasa	Subclasa	Descriere
Clasa I	–	Miastenie care afectează strict **musulatura oculară**
Clasa II	**IIa**	Miastenie **generalizată** – formă **blândă** (cu sau fără afectare oculară, de orice severitate) • Afectează predominant musculatura membrelor sau axială (sau ambele), se poate caracteriza printr-o afectare mai redusă a musculaturii orofaringeale
	IIb	• Afectează predominant musculatura orofaringeală sau respiratorie (sau ambele), se poate caracteriza printr-o afectare mai redusă a musculaturii membrelor sau axiale (sau a ambelor)
Clasa III	**IIIa**	Miastenie **generalizată** – formă **moderată** (cu sau fără afectare oculară, de orice severitate) • Afectează predominant musculatura membrelor sau axială (sau ambele), se poate caracteriza printr-o afectare mai redusă a musculaturii orofaringeale
	IIIb	• Afectează predominant musculatura orofaringeală sau respiratorie (sau ambele), se poate caracteriza printr-o afectare mai redusă a musculaturii membrelor sau axiale (sau a ambelor)
Clasa IV	**IVa**	Miastenie **generalizată** – formă **severă** (cu sau fără afectare oculară, de orice severitate) • Afectează predominant musculatura membrelor sau axială (sau ambele), se poate caracteriza printr-o afectare mai redusă a musculaturii orofaringeale
	IVb	• Afectează predominant musculatura orofaringeală sau respiratorie (sau ambele), se poate caracteriza printr-o afectare mai redusă a musculaturii membrelor sau axiale (sau a ambelor), inclusiv pacienţii care necesită tuburi pentru a se alimenta, fără asistenţă ventilatorie
Clasa V	–	Pacienţi care necesită intubaţie şi asistare ventilatorie

Diagnosticul miasteniei gravis se bazează pe anamneza şi examenul clinic descrise mai sus, cât şi pe următoarele teste clinice, paraclinice şi de laborator:

1. Testul cu *edrofoniu* (Tensilon, fiole de 1 ml, 10 mg/ml), care este un inhibitor de scurtă durată şi cu acţiune rapidă al acetilcolinesterazei: rapid, după administrarea intravenoasă a unei fiole, în 1-5 minute, apare ameliorarea netă a deficitului motor (remiterea ptozei palpebrale, normalizarea

oculomotricității, creșterea forței la nivelul membrelor). Testul pozitiv are sensibilitate diagnostică înaltă, de aproximativ 90%. Trebuie administrat cu grijă, treptat și în doze mici, la cardiaci. Reacțiile adverse care pot apărea sunt muscarinice (bradicardie, sincopă, mioză, greață, crampe abdominale, diaree) sau nicotinice (crampe și fasciculații musculare). În caz de reacții adverse severe (asistolă, sincopă) se poate administra atropină. Este de obicei primul test în evaluarea unui pacient suspectat de miastenie. Poate da rezultate fals pozitive în sindromul Eaton-Lambert (vezi în continuare). Pentru că în România nu se comercializează edrofoniu, noi folosim în clinică un test similar cu neostigminā (Miostin, fiole de 1 ml, 0,5 mg/ml). Aceasta se injectează intramuscular (o fiolă), ameliorarea simptomelor fiind evidentă în cazul testului pozitiv după 1-1 ½ ore de la injectare.

2. Dozarea titrului seric de *anticorpi* anti-receptori de acetilcolină are, așa cum s-a menționat, sensibilitate de 80-90% pentru detectarea miasteniei gravis generalizate. Dozarea anticorpilor anti-MuSK a început să intre în practica diagnostică obișnuită pentru pacienții seronegativi la prima determinare.
3. *Electromiografia* demonstrează ca element patognomonic *decrementul* amplitudinii potențialului de acțiune muscular la stimulare repetitivă. Se stimulează seriat cu o frecvență de 3 Hz, de obicei după 5-6 stimulări apare scăderea amplitudinii, apoi cu menținerea unui platou. După administrarea de edrofoniu, decrementul dispare. Sensibilitatea examenului electric este de 80% pentru detectarea miasteniei generalizate și de 30% pentru detectarea miasteniei oculare. Examenul electromiografic de fibră musculară unică are o sensibilitate de peste 90% pentru ambele forme de miastenie.
4. *Tomografia computerizată sau imageria prin rezonanță magnetică mediastinală* au rolul de a măsura dimensiunile timusului și de a aprecia raporturile acestuia cu organele din jur, modificările structurii timusului având impact asupra atitudinii terapeutice.
5. *Probele ventilatorii*, eventual înainte și după administrarea de edrofoniu, au rolul de a identifica un eventual deficit la nivelul mușchilor inspiratori.

6. Evaluarea *funcţiei tiroidiene* e bine să urmeze diagnosticului de miastenie, întrucât frecvenţa asocierii tiroidopatiei este de 10% şi aceasta poate agrava sindromul miastenic.

Miastenia gravis trebuie deosebită în cadrul **diagnosticului diferenţial** de mai multe afecţiuni, dintre care sindromul miasteniform Eaton-Lambert, pareze izolate de nervi cranieni, varianta Miller-Fisher a poliradiculonevritei acute, tumori de fosă posterioară sau, uneori, chiar scleroza multiplă.

Tratamentul miasteniei gravis este medicamentos şi chirurgical. Tratamentul începe cu *inhibitori de actilcolinesterază* per os, piridostigmină (Mestinon, comprimate de 60 mg), în doze de 120-600 mg/zi, în 3-6 prize, sau neostigmină (Miostin, comprimate de 15 mg), în doze de 75-300 mg/zi în 2-3 prize. Prin inhibiţia acetilcolinesterazei, se reduce degradarea acetilcolinei şi astfel se creşte disponibilul de neurotransmiţător la nivelul sinapselor, astfel că deficitul motor se ameliorează şi toleranţa la efort creşte.

Dacă răspunsul clinic nu este satisfăcător, se adugă *corticoterapia*, care trebuie începută în doză mică, pentru a evita exacerbările care apar la jumătate dintre pacienţi dacă se începe cu o doză mare. Doza iniţială de prednison recomandată este de 10-20 mg/zi şi se creşte cu 10 mg pe săptămână, până la ameliorarea semnificativă a simptomatologiei. În continuare, se poate tenta din nou reducerea lentă a dozei sau un regim alternativ de administrare, pentru a evita complicaţiile tratamentului cortizonic, care sunt redutabile pentru tratamentele de lungă durată (hipertensiune arterială, surplus ponderal, osteoporoză, ulcer gastro-duodenal, hiperglicemie, imunosupresie, episoade psihotice). Marea majoritate a pacienţilor beneficiază de pe urma corticoterapiei. Ameliorarea simptomatologiei începe la 2-4 săptămâni după debutul tratamentului şi este maximă după aproximativ un an de tratament.

Imunosupresoarele au găsit un loc în schema de tratament a miasteniei cu scopul de a scuti pacienţii, pe cât este posibil, de tratamente cortizonice cu doze mari sau de lungă durată. Dintre acestea, cele mai folosite sunt azatioprina (Imuran, tablete de 50 mg), în doză de 2,5 mg/kgc/zi şi ciclosporina A (Sandimun, tablete de 25 şi de 50 mg) în doză de 2,5 mg/kgc/zi, apoi cu reducere treptată. Inducerea efectului acestor medicamente durează mult, tratamentul trebuie suprapus iniţial peste corticoterapie. Au reacţii adverse importante, printre care apariţia tumorilor maligne.

Plasmafereza se efectuează cu scopul de a înlătura excesul de autoanticorpi din circulaţia periferică. Aceasta produce ameliorări

rapide, dar tranzitorii ale simptomelor (de obicei 1-2 luni). Este indicată mai ales în criza miastenică și pentru pregătirea timectomiei.

Imunoglobulinele administrate intravenos sunt eficace în miastenie printr-un mecanism care nu a fost demonstrat. Eficiența este similară cu aceea a plasmaferezei, având un preț mai mare, dar și avantajul că echipamentul sofisticat nu este necesar în acest caz. Au aceleași indicații ca și plasmafereza, iar doza este de 2 g/kg, repartizată în 5 zile (0,4 g/kgc/zi).

Timectomia are o indicație absolută în cazul timoamelor (10% dintre cazuri). Intervenția chirurgicală poate fi recomandată și celorlați pacienți cu formă generalizată și cu vârsta de maximum 60 de ani, având în vedere că aproximativ 80% dintre aceștia se ameliorează postoperator. Metoda toracoscopică, mai puțin invazivă, s-a dovedit la fel de eficientă ca și chirurgia deschisă, asigurând o rată de remisiune completă, stabilă, a simptomelor, de 60% la 6 ani postoperator[88].

Sindromul miastenic Eaton-Lambert

Acest sindrom este tot o *afecțiune autoimună* însă anticorpii specifici sunt direcționați împotriva *canalelor de calciu voltaj-dependente* de la nivelul versantului presinaptic al plăcii neuromusculare. Pentru a se declanșa exocitoza veziculelor sinaptice cu acetilcolină în fanta sinaptică este nevoie de depolarizarea membranei presinaptice, care se produce prin activarea canalelor de calciu voltaj-dependente. Din acest motiv, în sindromul Eaton-Lambert cantitatea de aceticolină disponibilă la nivelul plăcii motorii diminuează secundar alterării funcției acestor canale. Acest sindrom este asociat unei boli maligne în 50% dintre cazuri (de cele mai multe ori cancer bronho-pulmonar, mai ales tipul cu celule mici). În unele cazuri, simptomatologia neurologică debutează înaintea celei tumorale. Atunci când nu este asociat cancerului, se bănuiește că etiologia este primar autoimună.

Manifestările clinice cardinale sunt, ca și în miastenia gravis, fatigabilitatea și deficitul motor. Acesta este distribuit predominant la nivelul centurilor pelvine, ca în miopatii, dar poate afecta frecvent

[88] Rezultatele obținute într-un studiu efectuat în România, în Clinica de Chirurgie Generală a Spitalului Fundeni – Tomulescu et al, 2006.

şi musculatura oculară şi bulbară, generând ptoză palpebrală, diplopie sau disfagie. Spre deosebire de miastenie, deficitul motor se ameliorează în timpul exerciţiului fizic, dar se agravează la scurt timp după aceea. Alte simptome sunt: diminuarea reflexelor osteotendinoase, parestezііle, astenia fizică, depresia, uscarea gurii şi impotenţa la bărbaţi.

Diagnosticul este tranşat de obicei de către *electromiogramă*, care găseşte o amplitudine diminuată a potenţialului de acţiune muscular, aceasta crescând la stimularea electrică repetitivă de frecvenţă mare (se dublează cel puţin). Acest fenomen este denumit *increment* sau *facilitare* şi diferenţiază sindromul Eaton-Lambert de miastenia gravis. Titrul anticorpilor anti-canale de calciu este crescut la 90% dintre pacienţi. Explorarea pulmonară atentă a acestor bolnavi este obligatorie (CT pulmonar şi bronhoscopie, chiar în cazurile în care radiografia pulmonară este normală).

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut mai ales cu miastenia gravis, dar şi cu polineuropatia inflamatorie cronică demielinizantă (CIDP) şi miopatiile inflamatorii.

Tratamentul se face cu inhibitori de acetilcolinesterază şi *3,4-diaminopiridină*, care creşte eliberarea de acetilcolină. Când e cazul, terapia cancerului (chimioterapia) poate ameliora simptomele. Imunosupresoarele, plasmafereza, imunoglobulinele intravenos şi uneori chiar corticoterapia pot fi şi ele utilizate, în funcţie de starea pacientului.

Boala Parkinson

Boala Parkinson[89] face parte, clasic, dintre afecţiunile sistemului motor[90], deşi în ultimii ani s-au adus dovezi importante că leziunile cerebrale caracteristice nu se limitează la structurile care generează şi coordonează mişcările, iar semiologia acestei afecţiuni include şi simptome non-motorii. Boala Parkinson rămâne însă invalidantă în primul rând pentru simptomele motorii pe care le determină şi este, dintre afecţiunile neurodegenerative[91], cel mai eficient tratată, graţie cunoaşterii amănunţite a fiziopatologiei ganglionilor bazali. Boala Parkinson este una dintre cele mai frecvente boli neurologice, incidenţa acesteia în Europa fiind probabil de aproximativ 16-19/100.000 de locuitori/an[92]. Altfel spus, aceasta afectează 1% din populaţia de peste 60 de ani. Debutul tipic se produce între 40 şi 70 de ani, cu un vârf de frecvenţă în decada a şasea. Evoluţia naturală se desfăşoară pe o perioadă de 10-20 de ani, după care pacienţii ajung la un grad de invaliditate major, fiind imobilizaţi la pat, iar decesul se produce printr-o complicaţie a decubitului prelungit. Rar, există şi forme de boală cu debut precoce, uneori chiar înainte de 30 de ani, denumite

[89] Descrisă pentru prima dată de către doctorul englez James Parkinson, care a publicat monografia intitulată „An Essay on the Shaking Palsy", în 1817, în urma observării a şase pacienţi. Numele de boală Parkinson a fost stabilit de către Jean Martin Charcot, 60 de ani mai târziu.

[90] „Movement disorders" în limba engleză.

[91] Bolile neurodegenerative sunt afecţiuni idiopatice care se caracterizează printr-un proces de pierdere celulară (moarte celulară) care se desfăşoară progresiv, în general în ani, cu leziuni neuropatologice definitorii şi care afectează predominant anumite arii ale sistemului nervos. Pe lângă boala Parkinson, alte exemple sunt boala Alzheimer, scleroza laterală amiotrofică, boala Huntington, ataxia Friedreich.

[92] Conform unui studiu al Twelves et al, 2003. Nu există date certe raportate pentru România însă probabil incidenţa este asemănătoare cu aceea din restul Europei. Se poate estima că în România ar exista în jur de 70.000 de pacienţi cu boală Parkinson (o prevalenţă de aproximativ 300/100.000 de locuitori).

juvenile, majoritatea caracterizându-se prin mutaţiile unor gene cu rol în sistemul de turnover intracelular al proteinelor[93].

Din punct de vedere al clasificării, este importantă diferenţierea între boala Parkinson (uneori denumită şi idiopatică) şi *parkinsonism*. Parkinsonismul, la rândul său, poate fi atipic (sau aşa-numitele sindroame parkinson plus) sau secundar. Parkinsonismele atipice sunt tot boli neurodegenerative, mult mai rare decât boala Parkinson, care includ în tabloul clinic un sindrom parkinsonian la care se mai adaugă şi alte semne neurologice. Exemple în acest sens sunt *paralizia supranucleară progresivă* şi *atrofia multisistemică*. Parkinsonismele secundare sunt sindroame parkinsoniene generate de alte etiologii (inflamatorie, vasculară, traumatică, tumorală, toxică).

Fiziopatologia bolii Parkinson

În cadrul îmbătrânirii fiziologice a creierului, numărul global de neuroni de la nivel cerebral se reduce. Acest fenomen are loc şi la nivelul substanţei negre mezencefalice, care pierde neuroni dopaminergici. În boala Parkinson însă, rata pierderii de celule nigrale este mult mai mare faţă de situaţia fiziologică, mecanismele patogenice ale bolii ţintind cu predilecţie acest fenotip neuronal. Afecţiunea rămâne multă vreme în fază subclinică (ani) până când numărul de neuroni din substanţa neagră ajunge la circa 20% şi cantitatea de dopamină din striat scade la jumătate faţă de normal[94]. Leziunile neuropatologice caracteristice pentru boala Parkinson sunt incluziuni intracitoplasmice eozinofile care se numesc corpi Lewy şi care reprezintă agregate de proteine modificate, nefuncţionale, care nu mai pot fi epurate. Dintre aceste proteine, cea mai abundentă este α-sinucleina[95], proteină exprimată în can-

[93] Pe scurt, proteinele care au suferit alterări suficient de importante încât să le afecteze structura sunt marcate de către molecule de ubicuitină, care la rândul lor sunt recunoscute de către proteazom. Proteazomul este un ansamblu molecular citosolic care lizează aceste proteine până la aminoacizii constituenţi, aceştia fiind refolosiţi la sinteza proteică la nivelul reticulului endoplasmic rugos.

[94] În mod logic, cantitatea de dopamină eliberată în striat de către proiecţiile nigro-striate ar trebui să fie direct proporţională cu numărul de neuroni dopaminergici. În general, aşa se şi întâmplă, însă în condiţiile unei pierderi progresive de celule nigrale, se produce un fenomen compensator cu creşterea cantităţii de dopamină sintetizate şi eliberate de neuronii restanţi.

[95] Corpi Lewy şi neurite Lewy se găsesc nu numai în boala Parkinson, ci şi în alte afecţiuni neurodegenerative, cum sunt atrofia multisistemică şi demenţa cu corpi Lewy. Aceste afecţiuni se mai numesc sinucleinopatii.

tităţi mari de către neuroni, localizată predominant în terminaţiile presinaptice, care se presupune că are roluri în plasticitatea sinaptică şi în modularea neurotransmisiei dopaminergice. Mai mult, s-au descris cazuri de boala Parkinson precoce, în familii care prezentau mutaţii ale genei care codifică a-sinucleina[96]. Rar, există însă şi cazuri de boală Parkinson în care la examenul neuropatologic nu se găsesc corpi Lewy.

Boala Parkinson a fost consiferată mult timp monolezională, în sensul că afectarea substanţei negre a fost prima cunoscută. Relativ recent, studii sistematice de neuropatologie au demonstrat că procesul neurodegenerativ afectează multiple arii ale sistemului nervos. Clasificarea neuropatologică şi anatomo-clinică a bolii Parkinson a fost realizată de către savantul german Heiko Braak şi propune 6 stadii, în funcţie de extensia şi localizarea leziunilor la nivel cerebral. Stadiile 1-3 corespund fazei preclinice, iar stadiile 4-6 corepund fazei simptomatice a bolii. În stadiul 1 este afactat nucleul dorsal al vagului, în stadiul 2, nucleii rafeului şi locus coeruleus, şi abia din stadiul 3, substanţa neagră, împreună cu amigdala şi alţi nuclei de la baza creierului. După cum se poate observa, odată cu agravarea afecţiunii, leziunile se extind în sens ascendent, începând din partea inferioară a trunchiului cerebral. În stadiul 4 sunt afectaţi ganglionii bazali, iar în stadiile 5 şi 6, cortexul cerebral.

Semnele clinice fundamentale care caracterizează parkinsonismul sunt *bradikinezia*, *tremorul de repaus*, *rigiditatea* şi *instabilitatea posturală*. Cunoscând neurocircuitele care stau la baza funcţionării ganglionilor bazali, aceste semne clinice sunt, cel puţin în parte, uşor de înţeles. Scăderea eliberării de dopamină la nivelul corpului striat determină *diminuarea activării căii directe*, întrucât, aşa cum am mai menţionat, dopamina are efect excitator asupra neuronilor medii ţepoşi când acţionează prin receptorii D1. În acest mod, corpul striat nu mai inhibă globul palid intern, care la rândul său îşi creşte inhibiţia tonică exercitată asupra nucleilor talamici. De aceea, buclele talamocorticale cu acţiune excitatorie asupra cortexului motor funcţionează la un nivel redus şi acesta se activează mai rar şi cu dificultate. În acelaşi timp, prin scăderea dopaminei disponibile şi pentru receptorii D2 din striat, apare o *creştere a activării căii indirecte*, pentru că dopamina are efect inhibitor asupra neuronilor medii ţepoşi care exprimă acest tip de

[96] Alte gene ale căror mutaţii au fost descrise în boala Parkinson familială sunt parkina, C-hidrolaza L1 a ubicuitinei, DJ-1. Varianta genetică a afecţiunii se caracterizează prin debut precoce şi dezvoltarea rapidă a complicaţiilor tratamentului cu levo-dopa.

receptori. De aceea, apare creşterea inhibiţiei striatului asupra globului palid extern, care la rândul său inhibă mai puţin nucleul subtalamic, iar acesta, în final, îşi creşte activitatea excitatorie asupra globului palid intern. Acesta, o dată în plus îşi creşte activitatea, şi de aici efectele se propagă aşa cum am descris mai sus. În concluzie, reducerea cantităţii de dopamină din striat determină atât pe calea directă, cât şi pe calea indirectă o dificultate de activare a cortexului motor, efectul clinic fiind de lentoare şi împuţinare a mişcărilor, cât şi de dificultate în iniţierea acestora. Figura 14 reprezintă schematic deficitul de funcţionare a neurocircuitelor din ganglionii bazali în boala Parkinson.

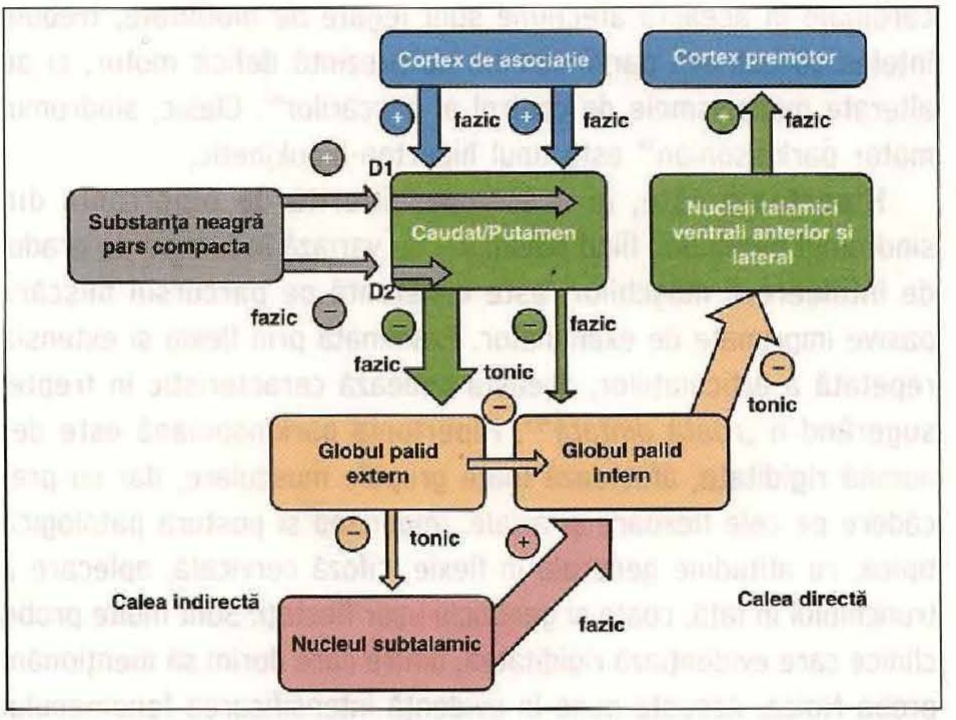

Figura 14. Reprezentarea schematică a deficitelor de funcţionare a neurocircuitelor din ganglionii bazali în boala Parkinson. Săgeţile subţiri semnifică o diminuare a activităţii căii, iar săgeţile groase o accentuare a activităţii căii (a se compara cu figura 10). Astfel, scăderea cantităţii de dopamină determină, la nivelul căii directe (receptori dopaminergici D1), o diminuare a activităţii putamenului şi a inhibiţiei fazice exercitate asupra globului palid intern. Activitatea inhibitorie tonică a acestuia asupra nucleilor talamici creşte şi, în consecinţă, activitatea excitatorie a talamusului asupra cortexului motor scade, *oprind mişcarea*. Scăderea cantităţii de dopamină determină, la nivelul căii indirecte (receptori dopaminergici D2), o creştere a inhibiţiei fazice exercitate de putamen asupra globului palid extern. În consecinţă, pe de o parte, globul palid extern nu mai inhibă globul palid intern, iar nucleul subtalamic nu mai este inhibat, stimulând excesiv globul palid intern, în acest fel rezultatul final fiind o activitate exagerată a globului palid intern, care inhibă excesiv talamusul, a cărui activitate excitatorie asupra cortexului scade, *oprind mişcarea*. În concluzie, în boala Parkinson avem de a face cu o activare exagerată a căii indirecte şi o inhibare a căii directe, cu acelaşi efect final: inhibarea cortexului motor şi diminuarea mişcării.

Manifestările clinice ale bolii Parkinson

Boala Parkinson are un debut clinic insidios, la început fiind prezente acuze şi semne clinice discrete, care de obicei sunt trecute cu vederea sau puse pe seama vârstei, ulterior acestea agravându-se progresiv. De obicei este vorba despre un tremor izolat la nivelul unui membru, de dificultate în a efectua mişcări din cauza rigidităţii sau bradikineziei sau de tulburare a mersului. Vocea monotonă, tulburarea de somn, depresia sau dureri la nivel cervical pot fi şi ele printre primele semne însă rar atrag atenţia asupra unui posibil debut de boală Parkinson. Deşi, aşa cum am stabilit, manifestările cardinale în această afecţiune sunt legate de motilitate, trebuie înţeles că bolnavii parkinsonieni nu prezintă deficit motor, ci au alterate mecanismele de control al mişcărilor[97]. Clasic, sindromul motor parkinsonian[98] este unul hiperton-hipokinetic.

Hipertonia este, în acest caz, diferită de hipertonia din sindromul piramidal, fiind *plastică* – nu variază în funcţie de gradul de întindere a muşchilor, este constantă pe parcursul mişcării pasive imprimate de examinator. Examinată prin flexia şi extensia repetată a articulaţiilor, aceasta cedează caracteristic în trepte, sugerând o *„roată dinţată"*[99]. Hipertonia parkinsoniană este denumită **rigiditate**, afectează toate grupele musculare, dar cu precădere pe cele flexoare şi axiale, impunând şi postura patologică tipică, cu atitudine generală în flexie, cifoză cervicală, aplecare a trunchiului în faţă, coate şi genunchi uşor flectaţi. Sunt multe probe clinice care evidenţiază rigiditatea, dintre care dorim să menţionăm proba Noica. Aceasta pune în evidenţă intensificarea fenomenului de roată dinţată la flexia – extensia articulaţiei pumnului, odată cu mişcarea activă de ridicare – coborâre a membrului inferior de aceeaşi parte (proba se efectuează cu bolnavul la pat).

Hipokinezia reprezintă scăderea spontaneităţii mişcărilor, reducerea numărului de mişcări automate şi voluntare sau „sărăcirea" comportamentului motor şi are ca formă extremă **akinezia**, în

[97] Cu toate acestea, unii pacienţi relatează uneori că boala a debutat cu o scădere de forţă, ceea ce poate să inducă în eroare medicul. Aceste cazuri au debutat de fapt cu rigiditate sau bradikinezie la nivelul unui membru, iar pacienţii au perceput că nu mai pot efectua mişcările cu uşurinţa firească de până atunci.

[98] În cărţile vechi se găseşte adesea cu denumirea de *sindrom de paleostriat*, pe acea vreme presupunîndu-se că este vorba de o leziune a globului palid.

[99] Semn descris pentru prima oară în 1901, de către neurologul italian Camillo Negro (1861-1927).

care pacientul, pentru un interval variabil de timp, nu poate iniţia nicio mişcare. **Bradikinezia**, deşi se însoţeşte aproape întotdeauna de hipokinezie, are o semnificaţie diferită, referindu-se la lentoarea cu care se execută mişcările. Hipokinezia se exprimă la nivelul musculaturii faciale ca *hipomimie* (facies fijat, ca o mască lucioasă[100]), prin scăderea expresivităţii feţei, reducerea clipitului[101], deschiderea excesivă a fantelor palpebrale (bolnavul „se holbează"), în fazele mai avansate cu întredeschiderea cvasipermanentă a gurii şi curgerea inestetică a salivei. Tulburările de fonaţie (hipofonie[102]) şi de pronunţie (dizartrofonie), cât şi disfagia sunt un rezultat probabil atât al hipokineziei, cât şi al hipertoniei în teritoriul nervilor cranieni motori, dar şi al leziunilor trunchiului cerebral din afara sistemului nigro-striat. Alte tuburări ale pronunţiei sunt repetarea silabelor, accelerarea către sfârşitul propoziţiei (*festinaţia* vorbirii) sau dificultate în iniţierea vorbirii. *Tulburările controlului mişcărilor fine* se repercutează asupra calităţii vieţii pacienţilor. Aceştia prezintă un scris dificil, deformat, cu litere din ce în ce mai mici *(micrografie),* probleme la încheierea nasturilor, legarea şireturilor, bărbierit sau folosirea tacâmurilor. Şi coordonarea programelor motorii este afectată, efectuarea a două activităţi simultane devenind cu timpul imposibilă.

Tremorul parkinsonian este predominant de repaus, are o frecvenţă de 4-7 cicli/secundă, se atenuează până la dispariţie în timpul mişcărilor voluntare, dispare în timpul somnului şi se accentuează la emoţii sau chiar la stres uşor, cum ar fi calculul aritmetic. De asemenea, tremorul unui membru în repaus, ca şi rigiditatea, se poate accentua la mobilizarea activă a altui membru. Tremorul este cel mai adesea asimetric la nivelul membrelor şi apare foarte rar la nivelul extremităţii cefalice[103]. Numai jumătate dintre bolnavii parkinsonieni prezintă tremor în primii ani de evoluţie şi încă un sfert din total dezvoltă un tremor cu o severitate variabilă ulterior. El a fost asemănat de către semiologi cu „număratul banilor".

---

[100] Creşte şi cantitatea de secreţii seboreice la nivelul tegumentelor feţei (dermatită seboreică).

[101] Frecvenţa normală a clipitului este de 12-20/minut, dar la parkinsonieni scade la 5-10/minut. Scăderea clipitului poate fi un semn precoce al bolii.

[102] Scăderea tonului şi intensităţii vocii, vocea devine „şoptită".

[103] Tremorul parkinsonian trebuie diferenţiat de tremorul esenţial, care este o afecţiune benignă cu caracter familial şi care este predominant postural şi intenţional, se accentuează cu efectuarea de mişcări voluntare, apare frecvent la nivelul extremităţii cefalice şi diminuează la ingestia de cantităţi moderate de alcool. Tremorul esenţial este frecvent diagnosticat greşit ca boală Parkinson.

Instabilitatea posturală se caracterizează prin pierderea cu ușurință a echilibrului, cu propulsie și retropulsie involuntară, prin alterarea reflexelor care mențin ortostatiunea bipedă[104], aceasta apărând uneori încă din stadiile precoce de boală. În semiologia clasică se spunea că bolnavii „aleargă după centrul lor de greutate", din cauza posturii flectate și a *festinației* mersului[105]. Pașii sunt mici, pacienții cad ușor, uneori la destabilizări minore.

Tulburarea de mers a parkinsonianului este rezultatul atât al hipokineziei cât și al rigidității și alterării reflexelor posturale. De multe ori de la debut apare o scădere a balansului brațelor pe lângă corp în timpul mersului, de obicei asimetrică. *Blocajul motor*[106] reprezintă o expresie tranzitorie a akineziei și se caracterizează prin imposibilitatea de a iniția mersul, mai ales la trecerea prin locuri strâmte, cum sunt cadrele ușilor, holurile înguste, piesele aglomerate de mobilier.

Alte manifestări clinice. Pe lângă semnele cardinale motorii, pacienții parkinsonieni prezintă o pleiadă de alte semne, care le pot crea inconfort sau deficite considerabile.

Tulburarea de somn (dissomnia) este o acuză relativ frecventă. Ea poate face parte dintre semnele directe de boală, cum este cazul apariției tulburării de comportament asociată somnului REM[107]. Aceasta se caracterizează clinic prin tonus muscular crescut în timpul somnului REM (cînd normal se induce hipotonie musculară), mișcări violente, strigăte, coșmaruri, iar paraclinic se poate diagnostica prin polisomnografie[108]. Alteori este un efect al altor semne parkinsoniene, de obicei al rigidității, pacienții nemaiputându-se întoarce de pe o parte pe alta în timpul somnului sau prezentând crampe musculare. În fine, o a treia posibilitate o reprezintă epuizarea medicației peste noapte, cu agravarea semnelor de boală și treziri frecvente. În plus, pacienții pot prezenta dificultate la adormire sau somnolență diurnă, aceasta din urmă posibil agravată de medicație.

---

[104] Afectarea reflexelor de stabilitate posturală este rezultatul prezenței leziunilor în afara sistemului nigro-striat, extensive la nivelul trunchiului cerebral.

[105] Pacienții inițiază cu dificultate primul pas apoi accelerează progresiv, cu pași mici și repezi, și uneori se opresc într-un obstacol (există dificultate și pentru întreruperea programului motor).

[106] „Freezing", în limba engleză; este folosit adesea în această formă și în română.

[107] În engleză, cunoscută sub prescurtarea RBD, de la „REM associated behavioural disorder". RBD este frecventă la pacienții cu boală Parkinson și la cei cu atrofie multisistemică, uneori precedând chiar celelalte semne clinice ale bolii.

[108] Metodă folosită în studiul tulburărilor de somn, al epilepsiei, apneei de somn și al altor afecțiuni, care folosește înregistrări simultane ale electroencefalogramei, electromiogramei, ritmului respirator, concentrației gazelor sangvine, electrocardiogramei etc., cât și înregistrarea video a comportamentului pacientului în timpul somnului.

Sindromul picioarelor neliniştite se asociază uneori tabloului clinic, în care pacienţii simt o nevoie imperioasă de a mişca picioarele, mai ales în timpul serii şi nopţii. Acesta răspunde la medicaţia obişnuită antiparkinsoniană.

Dintrele *semnele vegetative ale bolii Parkinson*, cauzate de leziunile extranigrale, cele mai importante sunt hipotensiunea ortostatică[109], tulburările de motilitate digestivă (constipaţie[110]), disuria (poliurie, retenţii parţiale de urină, micţiunile imperioase, incontinenţă) şi disfuncţia sexuală. Dermatita seboreică, hiperhidroza şi edemele gambiere sunt şi ele prezente uneori.

Tulburările cognitive şi psihiatrice sunt mai frecvente decât s-a crezut iniţial şi pot altera sever calitatea vieţii pacienţilor. După ultimele studii, se pare că între 40% şi 70% dintre pacienţii parkinsonieni dezvoltă tulburare cognitivă pe parcursul evoluţiei[111]. De multe ori, deprecierea cognitivă este greu de separat de depresie, aceasta fiind de asemenea frecventă şi uneori prezentă încă de la debut. Afectarea memoriei nu este o trăsătură fundamentală, aşa cum se întâmplă în demenţa Alzheimer, caracteristic în acest caz fiind *sindromul disexecutiv*, caracterizat prin scăderea atenţiei, tulburarea de concentrare şi incapacitatea de plănuire corectă a actelor motorii şi acţiunilor mai complexe. Diagnosticul de *demenţă asociată bolii Parkinson* implică diagnosticul tulburării cognitive la cel puţin doi ani după apariţia primelor semne de boală Parkinson. Dacă demenţa este diagnosticată înaintea sau la mai puţin de doi ani de boala Parkinson, se clasifică clinic drept *demenţă cu corpi Lewy*[112]. S-a pus în evidenţă că substratul neurochimic al demenţei asociate bolii Parkinson este deficitul colinergic, de aceea, în prezent, tratamentul anticolinergic este contraindicat în această situaţie. *Depresia* poate fi, aşa cum am menţionat deja, printre simptomele bolii sau secundară incapacităţii funcţionale generate de sindromul motor parkinsonian. Este de menţionat aici că dopamina are multiple roluri în creier, printre care şi acela de mediator al satisfacţiei şi plăcerii, astfel încât deficitul dopaminergic este posibil să reprezinte o explicaţie şi pentru frecvenţa mare a

[109] Dacă este severă şi apare la debutul bolii, sugerează mai degrabă diagnosticul de atrofie multisistemică.

[110] Adesea este agravată şi de tratamentul cu levo-dopa.

[111] Conform unui studiu al lui Aarsland et al, 2003.

[112] Această delimitare este impusă în prezent de ghidurile internaţionale de diagnostic. În fapt, din punct de vedere neuropatologic, cele două entităţi nu pot fi întotdeauna separate, diagnosticul patologic fiind „boală difuză cu corpi Lewy".

tulburărilor afective din această boală. *Anxietatea* apare adesea și este legată mai ales de momentele de exacerbare a simptomelor motorii. *Sindromul confuzional* și *halucinațiile*[113] pot fi prezente tranzitoriu, acestea din urmă de tip vizual, fără să amenințe bolnavul, care rămâne critic de obicei față de prezența lor.

Diagnosticul bolii Parkinson

Diagnosticul se bazează pe o anamneză atentă și un examen clinic neurologic minuțios. Dintre cele patru manifestări clinice cardinale ale bolii Parkinson, și anume: rigiditatea, bradikinezia, tremorul și instabilitatea posturală, trebuie obligatoriu să fie prezente cel puțin două. În plus, alte trăsături sugestive sunt asimetria semnelor la debut și răspunsul clinic la tratamentul cu levo-dopa. Uneori poate fi necesară urmărirea clinică a pacienților mai multe luni de la debut pentru a putea fi siguri de diagnostic. Cu excepția metodelor radioizotopice, și anume SPECT cu trasor al transportorului de dopamină (β-CIT) sau PET cu ^{18}F-dopa[114], nu există investigații paraclinice care să pună în evidență modificări caracteristice bolii Parkinson. Cu toate acestea, majoritatea ghidurilor de diagnostic[115] prevăd ca obligatorie o investigație imagistică cerebrală (tomodensitometrie sau imagerie prin rezonanță magnetică) la debutul afecțiunii, cu scopul excluderii altor afecțiuni care pot genera un sindrom parkinsonian (diagnostic diferențial).

Clasic, sunt descrise *forme de boală* predominant tremorigenă (cu evoluție mai benignă) și predominant rigid-akinetică (cu evoluție mai rapid invalidantă).

Diagnosticul diferențial al bolii Parkinson

În momentul prezentării la medic, când semnele neurologice sunt discrete, prima problemă este diagnosticul pozitiv de sindrom parkinsonian. Diagnosticul diferențial, atunci când semiologia este săracă, poate fi dificil. Tabelul 7 își propune să sistematizeze

[113] Halucinațiile apar precoce și cu frecvență deranjantă în demența cu corpi Lewy, alături de fluctuații ale performanței cognitive și căderi frecvente. Pe de altă parte, apariția halucinațiilor la bolnavii cu Parkinson este uneori un efect advers al medicației antiparkinsoniene.

[114] Acestea nu se folosesc însă în diagnosticul clinic curent. Sunt destinate studiilor de cercetare sau diagnosticului unor cazuri aparte, fie cu simptomatologie foarte discretă, fie cu probleme de diagnostic diferențial.

[115] Inclusiv ghidul Societății de Neurologie din România.

modurile cele mai frecvente de prezentare ale pacienţilor cu boală Parkinson la debut, împreună cu diagnosticul diferenţial al semnelor respective.

Tabelul 7. Semnele clinice cele mai frecvente la debutul bolii Parkinson şi diagnosticul diferenţial al acestora[116]

Acuza pacientului	**Semnele de sindrom parkinsonian**	**Diagnosticul diferenţial care se impune**	**Semnele clinice care tranşează diagnosticul împotriva bolii Parkinson**
Tremor	Tremor de repaus, de obicei asimetric, de obicei la membrele superioare	Tremorul esenţial sau tremor de altă etiologie	Intensificarea tremorului cu mişcarea voluntară
Scăderea dexterităţii unui membru sau dificultate a mişcării	Bradikinezie	Sindrom de tunel carpian, radiculopatie sau accident vascular cerebral	ROT diminuate sau vii, atrofie musculară, deficit motor, tulburare de sensibilitate, semne de piramidalitate
Înţepeneală, durere sau inconfort la nivelul unui membru	Rigiditate	Sindroame musculo-scheletice (traumatisme, entorse)	Limitarea mişcării cu provocarea durerii
Afectarea mersului	Balans redus asimetric al braţelor, paşi târşâiţi, fără tulburare importantă de echilibru	Sindrom pseudobulbar vascular, hidrocefalie internă normotensivă	Deficit simetric, prezenţa balansului braţelor, astazo-abazie, tulburare importantă de echilibru

După ce diagnosticul de sindrom parkinsonian a fost stabilit, urmează a doua etapă a diagnosticului diferenţial, care se referă la etiologia acestui sindrom. Cea mai frecventă cauză de sindrom parkinsonian este boala Parkinson, urmată de parkinsonismul medicamentos şi de cel vascular. Dacă se elimină sindromul parkinsonian secundar, este importantă diferenţierea bolii Parkinson de parkinsonismele atipice (sindroame *parkinson plus*) şi de parkinsonismul care poate însoţi alte boli neurodegenerative. În diferenţierea de parkinsonismul atipic este utilă cunoaşterea unor particularităţi clinice care nu sunt obişnuite în boala Parkinson, fiind denumite,

[116] Adaptat după Nutt şi Wooten, 2005.

de aceea, *„steaguri roşii"* în sensul de atragere a atenţiei asupra posibilităţii ca diagnosticul să nu fie corect. Astfel de particularităţi clinice sunt lipsa răspunsului la levo-dopa, simetria semnelor clinice de la debut, prezenţa de la debut a tulburării de echilibru, apariţia deficitului de oculomotricitate, îndeosebi pe verticală, rigiditate exclusiv axială, fără afectarea membrelor, prezenţa de la debut a hipotensiunii ortostatice severe, semne cerebeloase. Tabelul 8 are scopul de a prezenta sintetic diagnosticul diferenţial al sindromului parkinsonian.

Tabelul 8. Boala Parkinson – diagnosticul diferenţial al sindromului parkinsonian (parkinsonismului)

Parkinsonism secundar (consecinţa unor leziuni cerebrale dobândite)	**Parkinsonism atipic (sindroame parkinson-plus)**	**Parkinsonism prezent în alte boli neurodegenerative**
Medicamentos (neuroleptice, metoclopramid, rezerpină, valproat, blocanţi de canale de calciu)	Paralizia supranucleară progresivă	Demenţa fronto-temporală cu parkinsonism
Vascular (lacune multiple la nivelul ganglionilor bazali, boala Binswanger)	Atrofia multisistemică (în variantele de sindrom Shy-Drager, degenerescenţă strio-nigrică sau atrofie olivo-ponto-cerebeloasă)	Boala Alzheimer cu parkinsonism asociat (sindromul „overlap" Alzheimer – Parkinson)
Toxic (monoxid de carbon, mangan, MPTP)	Demenţa cu corpi Lewy	Complexul Guam (sindromul parkinsonism – demenţă – scleroză laterală amiotrofică)
Hidrocefalii	Degenerescenţa cortico-bazală	Boala Huntington (varianta cu rigiditate)
Traumatisme cranio-cerebrale		Boala Hallervorden-Spatz
Infecţios (postencefalitic[117], în boala Creutzfeldt-Jakob, în encefalopatia HIV/SIDA) Tumori cerebrale Boala Wilson Degenerescenţa cronică hepato-cerebrală		

[117] Descris pentru prima oară de către doctorul Constantin von Economo în 1917, în timpul epidemiei de encefalită letargică care a avut loc în Europa şi SUA între 1916-1927. Von Economo s-a născut la Brăila, din părinţi greci, în anul 1876, şi a trăit în Austria. Pe lângă descrierea parkinsonismului postencefalitic a contribuit la descrierea citoarhitectonicii cortexului cerebral.

Tratamentul bolii Parkinson

Tratamentul medicamentos

La sfârşitul anilor '50 din secolul trecut, cercetătorii au constatat că substanţele **anticolinergice** ameliorează simptomatologia motorie a bolii Parkinson. Compuşii care erau disponibili la vremea respectivă (atropina şi alte molecule înrudite) nu au putut fi folosiţi în scop terapeutic întrucât nu treceau bariera hematoencefalică şi nu puteau fi administraţi în dozele necesare din cauza efectelor secundare sistemice. În acest fel s-a ajuns la elaborarea primilor compuşi sintetici cu proprietăţi anticolinergice şi cu o structură care să le permită pasajul la nivelul sistemului nervos central. Dintre aceştia, *trihexifenidilul* (Romparkin, Artane, comprimate de 2 mg) este folosit încă şi astăzi. Acesta ameliorează rigiditatea, hipokinezia şi tremorul, însă acţiunea sa nu este foarte intensă şi are o durată scurtă de acţiune. În plus, este contraindicat la pacienţii parkinsonieni cu tulburare cognitivă, pe care o agravează. Doza obişnuită este de 6 mg/zi. Altă contraindicaţie importantă este glaucomul.

Amantadina este un alt medicament cu o istorie îndelungată şi care încă este folosit sub denumirea comercială de Viregyt (capsule de 100 mg). Iniţial folosită ca antiviral, relativ recent a fost identificată ca blocant al receptorilor glutamatergici de tip NMDA[118]. Are un efect discret asupra rigidităţii şi hipokineziei, însă studiile medicinei bazată pe dovezi o recomandă în prezent mai ales pentru tratament de asociere, cu indicaţie la parkinsonienii cu diskinezii apărute ca urmare a tratamentului îndelungat cu levo-dopa. Doza obişnuită este de 300 mg/zi. În doze mai mari are fecvent efecte adverse, mai ales confuzie, insomnie şi convulsii.

Tratamentul dopaminergic se face fie cu levo-dopa[119] fie cu agonişti dopaminergici.

Levo-dopa a fost descoperirea cea mai importantă în tratamentul bolii Parkinson[120] şi continuă să fie cel mai eficace şi cel mai prescris medicament pentru această afecţiune. Aceasta este pre-

[118] Glutamatul, principalul neurotransmiţător excitator din sistemul nervos central, acţionează atât pe receptori ionotropici (deschid canale ionice), cât şi metabotropici (operează prin intermediul proteinei G). Există trei tipuri de receptori ionotropici de glutamat: NMDA (N-metil-D-aspartat), AMPA (acid a-amino-5-hidroxi-3-metil-4-izoxazol-propionic) şi kainat. Receptorii metobotropici sunt şi ei împărţiţi în trei grupuri, în funcţie de tipul de subunităţi pe care îl conţin.

[119] L-dihidroxi-fenilalanină.

[120] Pentru această descoperire în anul 2000 a fost acordat premiul Nobel în medicină savanţilor Arvid Carlsson (Suedia), Paul Greengard (SUA) şi Eric Kandel (SUA).

cursorul levogir natural al dopaminei și are avantajul de a traversa bariera hemato-encefalică. Levo-dopa este convertită în dopamină de către *aminoacid-decarboxilază* în neuronii dopaminergici.

Răspunsul terapeutic este în general foarte bun în formele ușoare și moderate ale bolii, dezavantajul major fiind că după o perioadă îndelungată de tratament survin complicații specifice. Levo-dopa este eficientă împotriva majorității simptomelor, ameliorând semnificativ rigiditatea, bradikinezia, tremorul, tulburarea de mers, controlul mișcărilor fine. La început sunt suficiente doze moderate, de 300 mg/zi, însă în timp este necesară creșterea progresivă a dozei până la 1.000 mg, uneori chiar mai mult. Trebuie precizat însă că există și simptome ale bolii Parkinson care nu răspund la tratamentul dopaminergic și acestea sunt cele care nu sunt generate de leziunile sistemului nigro-striat: hipotensiunea ortostatică, tulburările digestive și urinare, alterarea reflexelor posturale, tulburarea cognitivă, hipofonia și uneori chiar blocajul motor.

Neuroni și receptori dopaminergici nu se găsesc numai la nivelul sistemului nervos central, ci și în periferie, stimularea acestora din urmă fiind responsabilă pentru *efectele adverse periferice*, cum ar fi greața, vărsăturile, hipotensiunea, tahicardia, aritmiile, constipația. Asocierea în preparatele medicamentoase a inhibitorilor periferici de decarboxilază (carbidopa sau beserazidă), care acum este obligatorie, a permis reducerea acestor efecte adverse și folosirea unor doze mai mici de levo-dopa, care însă trec în procent superior în sistemul nervos central. Există numeroase preparate care asociază levo-dopa cu inhibitor periferic de decarboxilază: Madopar (o tabletă conține 200 mg levo-dopa/50 mg benserazidă sau 100 mg levo-dopa/25 mg benserazidă), Sinemet (o tabletă conține 250 mg levo-dopa/25 mg carbidopa), Nakom (o tabletă conține 250 mg/25 mg carbidopa), Zimox (o tabletă conține 250 mg levodopa/25 mg carbidopa).

Complicațiile tardive ale tratamentului cu levo-dopa. La începutul tratamentului, cu o administrare în trei doze zilnice, pacienții răspund de obicei spectaculos la levo-dopa, iar ameliorarea lor este constantă și fără fluctuații majore. Această perioadă, denumită „lună de miere" durează de la luni, la ani, după care apar complicații ale tratamentului. După un an, rata aproximativă de dezvoltare a acestor complicații este de 10% dintre pacienții tratați, astfel încât după cinci ani aproximativ jumătate dintre pacienți sunt afectați.

Fluctuațiile motorii reprezintă alternanța de-a lungul unei zile a perioadelor de ameliorare *(on)* cu perioade de recrudescență a

simptomelor parkinsoniene *(off)*. Acestea sunt de mai multe tipuri, cel mai frecvent fiind tipul *wearing-off*, care reprezintă epuizarea efectului dozei de levo-dopa înainte de administrarea dozei următoare. Explicaţia scăderii duratei de acţiune a levo-dopei, cu timpul, o reprezintă, probabil, reducerea progresivă a numărului de neuroni dopaminergici care pot sintetiza dopamină din levo-dopa. Există şi wearing-off non-motor, cu reapariţia fenomenelor senzitive (parestezii, dureri, crampe) sau a depresiei. *Fenomenul on-off* se referă la instalarea bruscă a simptomelor parkinsoniene la un pacient care este în „on". *Delayed-on* şi *no-on* reprezintă alte tipuri de fluctuaţii motorii, în care după administrarea unei doze de levo-dopa răspunsul terapeutic apare mai târziu decât normal sau nu mai apare deloc. Acestea se explică de obicei prin administrarea medicamentului după masă, cu împiedicarea absorbţiei (de aceea, toate preparatele cu levo-dopa trebuie administrate la distanţă de mese).

Pe lângă fluctuaţiile motorii, *diskineziile* reprezintă a doua complicaţie importantă a tratamentului cu levo-dopa. Acestea reprezintă mişcări involuntare complexe, neregulate, de diferite tipuri (coreoatetoză, distonie[121]) la nivelul feţei, capului, trunchiului, membrelor. Diskineziile care apar în perioada de „on" se numesc *de vârf de doză*. Acestea se explică printr-un exces temporar de dopamină la nivelul striatului, putând fi într-un fel privite ca „opusul" rigidităţii şi hipokineziei, atât timp cât în acest caz globul palid intern este excesiv de inhibat şi buclele talamo-corticale excesiv de activate. Există şi diskinezii care apar la începutul, respectiv la sfârşitul perioadei „on" – *diskinezii bifazice* sau în perioada de „off" – *distonia matinală*. În apariţia diskineziilor, un rol important îl are şi modificarea care apare în sinteza şi activitatea dopaminei, împreună cu efectul enkefalinei de la nivelul căii indirecte, care modifică pragurile de răspuns ale globului palid intern. Diskineziile, odată apărute, nu mai dispar, ceea ce semnifică şi ireversibilitatea acestor modificări la nivelul ganglionilor bazali, în care se presupune că este implicată şi neuroplasticitatea aberantă.

La originea fluctuaţiilor motorii şi diskineziilor stă şi timpul plasmatic de înjumătăţire, scurt, al levo-dopei, care are ca efect o *stimulare dopaminergică pulsatilă* a striatului, în contrast cu stimularea fiziologică permanentă. De asemenea, sunt date recente care arată că la parkinsonieni se modifică expresia diferitelor tipuri de receptori dopaminergici în striat şi acest fenomen poate juca un rol în apariţia

[121] Contracţii tonice prelungite la nivelul unor grupe musculare.

complicaţiilor tratamentului cu levo-dopa. În încercarea de ameliorare a complicaţiilor motorii, se folosesc doze mici de levo-dopa cu administrare frecventă (studiile recente arată însă că nu este benefică administrarea în mai mult de 6 prize zilnice). În plus, au fost produse preparate de levo-dopa cu eliberare lentă, controlată (Madopar HBS, Sinemet CR), care generează niveluri plasmatice mai constante, însă cu biodisponibilitate redusă. Beneficiul lor nu este pe măsura celui aşteptat, dar se folosesc cu oarecare succes la administrarea de seară, înainte de culcare, reuşind să amelioreze exacerbarea simptomelor parkinsoniene în timpul somnului. În tratamentul diskineziilor se foloseşte amantadina, aşa cum s-a menţionat, alte produse pentru aceeaşi indicaţie fiind acum în etapa de studii clinice.

Agoniştii dopaminergici stimulează direct receptorii dopaminergici de la nivelul striatului, fără să aibă nevoie de metabolizare sau transformare în neuronii dopaminergici. Există două clase mari de agonişti, ergolinici (derivaţi din secara cornută) şi non-ergolinici. Din prima grupă fac parte *bromocriptina* (comprimate de 5 mg şi 10 mg), *pergolidul* (Permax, comprimate de 0,05 mg, 0,25 mg şi 1 mg) şi *cabergolina* (Cabaser, comprimate de 1 mg, 2 mg şi 4 mg), iar din a doua, *pramipexolul* (Mirapexin, comprimate de 0,18 mg şi 0,7 mg) şi *ropinirolul* (Requip, comprimate de 0,25 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg) şi *piribedilul* (Pronoran, comprimate de 50 mg).

Bromocriptina a fost primul produs folosit, însă administrarea sa se însoţeşte de multe efecte adverse şi acţiunea sa este neselectivă, acţionând pe ambele clase de receptori dopaminergici[122]. Cei mai eficienţi agonişti dopaminergici sunt însă cei care acţionează selectiv pe clasa de receptori D2, dintre aceştia cei mai folosiţi fiind pramipexolul (doze eficace între 1,5 şi 4,5 mg) şi ropinirolul (doze eficace între 3 şi 24 mg). Aceştia se administrează în trei prize zilnice şi beneficiul clinic este constant pe parcursul zilei. Cabergolina are avantajul unui timp foarte lung de înjumătăţire (65 de ore), ceea ce permite administrare în doză unică zilnică, însă rar se asociază, ca toţi agoniştii ergolinici, cu reacţii adverse grave, cum este fibroza pulmonară sau retroperitoneală ireversibilă. Pramipexolul şi ropinirolul sunt eficace în monoterapie în tratamentul bolii Parkinson la debut. Tratamentul se începe cu doze mici şi se titrează timp de 8 săptămâni până la dozele eficace,

[122] Există două clase de receptori: D1 şi D2. Clasa D1 include tipurile D1 şi D5 şi este cuplată cu adenilciclază, iar clasa D2 include tipurile D2, D3 şi D4 şi este cuplată cu proteinele G.

pentru a evita efectele adverse (hipotensiune ortostatică, greaţă, vărsături, somnolenţă, sincopă, constipaţie, halucinaţii, confuzie). Avantajul lor major este că scad de 4-5 ori riscul de dezvoltare a complicaţiilor motorii. Cu toate acestea, după 2-3 ani, eficacitatea lor scade şi asocierea de levo-dopa devine o necesitate. De asemenea, studii recente arată că pramipexolul şi ropinirolul ar putea avea şi efecte neuroprotectoare[123]. *Apomorfina* este un agonist dopaminergic nonergolinic, cu acţiune predominant pe clasa de receptori D2, folosit în administrare injectabilă subcutanat în starea de „off" severă, care nu poate fi ameliorată prin ajustarea medicaţiei orale. Acţionează rapid (în 10-15 minute), se poate administra de 2-3 ori zilnic.

Ghidurile actuale de diagnostic şi tratament menţionează ca tratamentul bolii Parkinson cu debut *până la 65 de ani* să fie început cu agonist dopaminergic, iar *peste 65 de ani,* direct cu levo-dopa (speranţa de viaţă scade şi riscul dezvoltării complicaţiilor tratamentului este mai mic). Cu toate acestea, în cazul în care situaţia socio-profesională o impune şi pacientul nu se ameliorează substanţial sub tratament cu agonist dopaminergic, se poate începe direct cu levo-dopa, dacă opţiunea pacientului este în acest sens. Oricum, după mai mulţi ani de evoluţie, toţi pacienţii ajung să fie trataţi atât cu levo-dopa, cât şi cu agonişti dopaminergici, întrucât este demonstrat că această asociere aduce ameliorare clinică superioară faţă de monoterapie.

Inhibitorii de catecol-O-metil-transferază (COMT) reduc metabolizarea levo-dopei şi dopaminei. Figura 15 (patina 119) prezintă schematic căile de sinteză şi degradare ale dopaminei, pentru a face posibilă înţelegerea principiilor terapiei.

Există doi inhibitori COMT folosiţi în practica clinică: *tolcapone* (Tasmar, comprimate de 100 mg şi de 200 mg) şi *entacapone* (Comtan, comprimate de 200 mg). Ambii inhibitori acţionează periferic, unde reduc degradarea levo-dopei la 3-O-metildopa şi în acest fel cresc cantitatea de levo-dopa care ajunge la nivel central. În plus, tolcapone are şi acţiune centrală, unde reduce degradarea dopaminei la 3-metoxitiramină, crescând astfel disponibilul de dopamină la nivelul striatului. Tolcapone are însă dezavantajul unei reacţii adverse rare, dar severe, cea de hepatotoxicitate, uneori

[123] Neuroprotecţia este o strategie terapeutică în toate bolile neurodegenerative şi care urmăreşte oprirea sau întârzierea morţii populaţiilor neuronale afectate specific de boala în cauză.

cu insuficienţă acută hepatică fulminantă şi de aceea administrarea sa trebuie însoţită de monitorizarea enzimelor de citoliză hepatică.

Având în vedere că acţiunea lor farmacologică vizează degradarea levo-dopei, *inhibitorii COMT nu trebuie administraţi decât împreună cu levo-dopa!* Entacapone se administrează în doză de 200 mg (o tabletă) asociat fiecărei prize de levo-dopa. Doza maximă de entacapone este de 1.600 mg/zi. De asemenea, *doza de entacapone nu variază cu doza de levo-dopa,* ci este unică, întrucât 200 mg reprezintă cantitatea capabilă să inhibe eficient COMT periferic. De obicei, asocierea inhibitorului COMT în tratament face posibilă reducerea dozei de levo-dopa, care este întotdeauna un obiectiv terapeutic, atâta vreme cât s-a demonstrat că frecvenţa apariţiei complicaţiilor tratamentului este direct proporţională cu doza de levo-dopa şi durata administrării acesteia.

În ultimii ani a devenit disponibilă pentru pacienţi tripla asociere levo-dopa + carbidopa + entacapone, denumită *Stalevo* (comprimate de 50 mg, 100 mg sau 150 mg, în care cantităţile se referă la doza de levo-dopa, doza de carbidopa fiind întotdeauna de patru ori mai mică decât cea de levo-dopa, iar cea de entacapone constantă, 200 mg).

Inhibitorii de monoamin-oxidază B (MAO-B) sunt indicaţi mai ales la debutul bolii Parkinson. Mecanismul de acţiune constă în inhibarea degradării dopaminei la nivel central. *Selegilina* (Jumex, Selegos, comprimate de 5 mg şi 10 mg) a fost studiată şi ca agent neuroprotector, fiind capabilă în modelele experimentale să reducă stresul oxidativ şi peroxidarea lipidelor membranare asociate metabolizării dopaminei. Doza obişnuită este de 10 mg zilnic şi aduce o ameliorare discretă la debutul afecţiunii, când poate fi folosită şi în monoterapie, dar pentru scurt timp. Studiile clinice de lungă durată au avut rezultate variabile, calitatea sa de neuroprotector în context clinic fiind încă dezbătută. Un studiu recent desfăşurat pe o perioadă de 7 ani arată însă că selegilina întârzie progresia severităţii simptomelor parkinsoniene şi permite menţinerea unor doze mai mici de levo-dopa în timp[124]. *Rasagilina* (Azilect, comprimate de 1 mg), substanţă din aceeaşi clasă, dezvoltată mai recent, a avut rezultate foarte bune în studiile clinice atât în monoterapie, la debutul afecţiunii, cât şi în asociere la levo-dopa în forme moderate de boală. Rasagilina exercită şi ea efecte neuroprotective şi anti-apoptotice în modelele experimentale, iar

[124] Conform Palhagen et al, 2006.

în uzul clinic pare să încetinească progresia bolii, însă nu beneficiază încă de o urmărire a efectelor de lungă durată[125]. Rasagilina se administrează într-o singură doză zilnică de 1 mg. Inhibitorii de MAO-B sunt bine toleraţi clinic, neavând reacţii adverse majore.

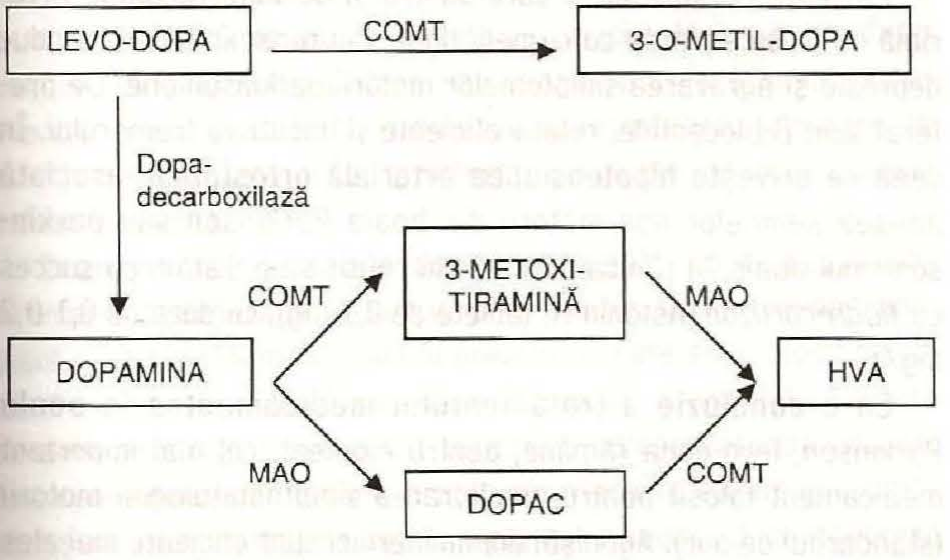

Figura 15. Metabolizarea dopaminei şi levo-dopei.
COMT = catecol-O-metil-transferază, MAO = monoamin-oxidază,
DOPAC = acid dihidroxi-fenil-acetic, HVA = acid homovanilic.

Tratamentul tulburărilor psihice din boala Parkinson nu se face cu neuroleptice clasice, acestea agravând simptomele bolii. Se folosesc neuroleptice atipice, care au acţiune blocantă selectivă asupra receptorilor dopaminergici situaţi în afara ganglionilor bazali. Cele mai bune rezultate se obţin cu *clozapină* (Leponex, comprimate de 25 mg şi de 100 mg). Ea are însă uneori, ca efect advers, agranulocitoza reversibilă, care poate fi şi fatală, motiv pentru care pacienţii trataţi cu clozapină trebuie monitorizaţi cu efectuarea hemogramei. Doza minimă eficace este de 25 mg/zi, într-o singură priză. *Quetiapina* (Seroquel, comprimate de 25 mg, 100 mg şi 200 mg) poate reprezenta o alternativă. Aceasta este probabil ceva mai puţin eficace decât clozapina însă este lipsită de efecte adverse majore. Pentru tulburările acute se pot folosi pe perioade scurte şi benzodiazepinele.

Tratamentul tulburărilor cognitive, al demenţei asociate bolii Parkinson, se poate efectua cu inhibitori de colinesteraze[126],

[125] Conform Siderowf şi Stern, 2006.

[126] Inhibitorii de colinesteraze constituie principala clasă de compuşi folosiţi în tratamentul demenţei Alzheimer. Inhibând enzimele care degradează acetilcolina în creier, cresc disponibilul de acetilcolină la nivelul cortexului cerebral şi hipocampului.

cele mai bune rezultate obținându-se, conform studiilor de până acum, cu *rivastigminã* (Exelon, tablete de 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg). Doza minimă eficace este de 6 mg/zi, în două prize. Rivastigmina s-a dovedit eficace nu numai în demența asociată bolii Parkinson, ci și în demența cu corpi Lewy.

Pacienții parkinsonieni care suferă și de **hipertensiune arterială** nu trebuie tratați cu α-metil dopa sau rezerpină, care produc depresie și agravarea simptomelor motorii parkinsoniene. De preferat sunt β-blocantele, relativ eficiente și împotriva tremorului. În ceea ce privește **hipotensiunea arterială ortostatică**, asociată adesea semnelor non-motorii din boala Parkinson sau parkinsonismul atipic, în clinica noastră am reușit să o tratăm cu succes cu *fludrocortizon* (Astonin H, tablete de 0,1 mg), cu doze de 0,1-0,2 mg/zi.

Ca o **concluzie** a tratamentului medicamentos în boala Parkinson, levo-dopa rămâne, pentru moment, cel mai important medicament folosit pentru ameliorarea simptomatologiei motorii (standardul de aur). Agoniștii dopaminergici sunt eficienți, mai ales la debutul afecțiunii și au avantajul de a întârzia apariția complicațiilor. De asemenea, rasagilina, un inhibitor de MAO-B de nouă generație, și-a câștigat un loc în arsenalul produselor eficace, atât și monoterapie, cât și în asociere. Pacienților cu forme moderate de boală li se administrează levo-dopa în doze mici, fracționate în mai multe prize, dar optime, pentru a ameliora complicațiile. În formele avansate se ajunge în cele din urmă la o schemă terapeutică polipragmazică, în care se folosesc toate resursele terapeutice dovedite eficace.

Tratamentul nemedicamentos

O parte dintre pacienți evoluează către o formă foarte avansată de boală în care, cu tot arsenalul terapeutic medicamentos folosit, calitatea vieții acestora rămâne inacceptabilă. Problema majoră a acestora este starea de „off" prelungit și sever care îi imobilizează practic în fotoliu sau în pat.

Metode chirurgicale. Primele tipuri de intervenții chirurgicale încercate au fost de tip ablativ, cel mai frecvent folosită fiind *palidotomia selectivă stereotactică*, care s-a dovedit eficientă în ameliorarea rigidității și bradikineziei, însă efectele benefice dispar în timp și, în plus, pot apărea efecte adverse deranjante. Această metodă a fost înlocuită treptat de *stimularea cerebrală profundă*, al

cărei principiu se bazează pe stimularea cu o frecvenţă foarte înaltă (130 Hz) a structurilor cerebrale, realizând o depolarizare permanentă şi astfel o inactivare a acestora. Ţinta aleasă în mod obişnuit în boala Parkinson este nucleul subtalamic Luys, abolirea activităţii acestuia ducând la o ameliorare aproape instantanee a rigidităţii, bradikineziei şi tremorului. Intervenţia poate fi efectuată la pacienţi cu vârsta sub 70 de ani, levo-dopa responsivi, fără comorbidităţi majore, fără tulburări psihice sau cognitive şi fără semne non-dopaminergice importante (hipotensiune ortostatică, tulburare de echilibru importantă în „on", tulburări de vorbire marcate, blocaj motor frecvent).

Transplantul de celule dopaminergice[127] poate reprezenta o variantă de terapie de succes pentru viitor. Variantele de transplant care s-au încercat până în prezent, în care s-au folosit celule de provenienţă animală sau de la feţi morţi nu au dat rezultate semnificativ mai bune decât terapia medicamentoasă uzuală. Examenul neuropatologic a arătat că în aceste cazuri un număr redus de neuroni faţă de cel transplantat a reuşit să se integreze funcţional la nivelul striatului şi să reprezinte o sursă permanentă de dopamină. În prezent se caută surse alternative pentru transplant, cum ar fi diferenţierea în culturi a celulelor stem neuronale.

[127] Acesta se încadrează în strategiile de neurorestaurare, care urmăresc înlocuirea celulelor pierdute în bolile neurodegenerative.

MANIFESTĂRI EXTRAPIRAMIDALE MEDICAMENTOASE

Există numeroase medicamente care determină, printre efecte adverse, apariţia tulburărilor de control al mişcării. Acestea se explică în majoritatea cazurilor prin capacitatea de a interfera cu receptorii dopaminergici din ganglionii bazali. Cele mai folosite medicamente care pot induce manifestări extrapiramidale[128] sunt neurolepticele şi antiemeticele. Dintre antipsihotice, cele clasice (fenotiazine, butirofenone, tioxantine) se asociază mult mai frecvent cu astfel de reacţii adverse decât cele de nouă generaţie (risperidonă, clozapină, olanzapină). Primele observaţii legate de manifestările extrapiramidale iatrogene au fost făcute începând cu 1950, când s-a introdus clorpromazina[129] în tratamentul psihozelor. Dintre antiemetice, metoclopramidul şi proclorperazina sunt cel mai frecvent în această situaţie, din cauza proprităţilor lor antidopaminergice, atât periferice (asupra tubului digestiv), cât şi centrale. Gama semiologică a tipurilor de manifestări extrapiramidale induse de medicamente este foarte largă: tremor, coree, atetoză, balism, distonie, diskinezie, mioclonus[130], ticuri[131], akatizie[132].

---

[128] În acest capitol folosim termenul de extrapiramidal, prin care înţelegem tot ce ţine de patologia ganglionilor bazali. Aşa cum am stabilit acesta este imprecis însă şi trebuie folosit cu discriminare.

[129] Neuroleptic fenotiazinic folosit încă în practica clinică (denumiri comerciale Clordelazin, Plegomazin).

[130] Mioclonusul reprezintă un tip de mişcare involuntară, dată de contracţii musculare bruşte, scurte, unice sau repetitive, cu deplasarea segmentului respectiv. Poate fi focal, segmental, generalizat şi poate fi declanşat de procese patologice corticale, subcorticale sau spinale.

La examenele neuropatologice, cât şi în experimentele cu animale de laborator nu s-au putut niciodată pune în evidenţă leziuni la nivelul sistemului nervos central în urma consumului acestor medicamente. De aceea s-a concluzionat că afecţiunea are o natură pur biochimică.

Aceste manifestări se împart, în funcţie de momentul apariţiei, în *acute*, *subacute*, *cronice* şi *tardive* (termenul de tardiv este folosit atunci când complicaţia apare la 6 luni sau mai mult de la expunerea la medicament).

Manifestările acute şi subacute apar în primele zile, respectiv primele săptămâni de la iniţierea tratamentului cu neuroleptice. Reacţia acută constă de obicei într-o *distonodiskinezie* şi apare la indivizi care probabil au o susceptibilitate genetică. Aceasta afectează preponderent grupele musculare oculare, faciale, linguale, cervicale, mai puţin membrele. Pacienţii pot prezenta torticolis brusc instalat, aparent fără motiv, crize oculogire, grimase. Anxietatea este un simptom constant şi creşte intensitatea mişcărilor involuntare. Manifestările apar la debutul tratamentului, când pacientul primeşte medicamentul pentru prima dată în viaţă. Factori favorizanţi pot fi stările infecţioase, febra, deshidratarea în general.

Există o relaţie de directă proporţionalitate între doza administrată şi intensitatea reacţiei. Din punct de vedere fiziopatologic se presupune că se produce un dezechilibru brutal între stimularea dopaminergică şi colinergică la nivelul corpului striat (cu predominanţa relativă a celei colinergice).

Aceşti pacienţi trebuie internaţi şi se încearcă grăbirea eliminării substanţei declanşatoare din organism, prin creşterea hidratării şi folosirea diureticelor. Se administrează preparate anticolinergice, cum sunt trihexifenidilul (Romparkin), biperidenul (Akineton) sau difenhidramina (Benadril, preparat antihistaminic care are şi proprietăţi anticolinergice). Evident, administrarea

[131] Ticurile sunt mişcări stereotipe, personalizate, uneori complexe. Aceste mişcări pot fi oprite prin control voluntar, pentru o scurtă perioadă de timp, dar de îndată ce pacientul începe o altă activitate, revin. Exemple obişnuite sunt clipitul, tusea, dresul vocii, mişcarea buzelor şi a limbii. Afecţiunea caracterizată de ticuri multiple se numeşte boala ticurilor sau sindromul Gilles de la Tourette.

[132] Akatizia se caracterizează printr-o tensiune interioară, o neliniște calmată numai de mişcare; de aici nevoia de mişcare permanentă, agitaţia motorie. Pacienţii nu pot sta aşezaţi, schimbă în permanenţă poziţia picioarelor, fac diferite mişcări şi, în cele din urmă, se ridică şi merg, chiar în spaţii restrânse. Pe lângă varianta indusă medicamentos, akatizia mai poate apărea în boala Parkinson şi în demenţe.

medicamentului trebuie întreruptă şi se stabileşte interdicţia de folosire a medicamentului respectiv pentru restul vieţii, aducând la cunoştinţa pacientului că are această particularitate.

Dintre **manifestările cronice** cel mai frecvent este *sindromul parkinsonian medicamentos*. Acesta este foarte asemănător semiologic cu boala Parkinson, cu facies fijat, tremor simetric al mâinilor, rigiditate generalizată, bradikinezie şi mers cu paşi mici. Bradikinezia este de obicei mai importantă decât tremorul şi rigiditatea. Semnele sunt simetrice de la debut, ceea ce poate ajuta în diagnosticul diferenţial cu boala Parkinson.

Cel mai frecvent parkinsonismul medicamentos apare în urma administrării de neuroleptice la bolnavii psihici (clorpromazină, tioridazin, haloperidol), a antiemeticelor (metoclopramid sau proclorperazină) sau blocanţilor de canale de calciu (mai ales cinarizina şi flunarizina). Toate aceste substanţe acţionează prin blocarea receptorilor dopaminergici centrali, de la nivelul corpului striat, diminuând astfel activarea căii directe. S-a emis ipoteza că sunt implicate şi efecte presinaptice asupra neuronilor dopaminergici. Sindromul parkinsonian poate persista uneori vreme îndelungată după întreruperea medicaţiei care l-a declanşat.

Manifestările tardive sunt tot *distono-diskinezii*, apărute în urma tratamentului de lungă durată cu blocanţi dopaminergici. Ele pot apărea în timpul tratamentului, după reducerea dozei sau chiar după întreruperea medicaţiei. Dintre toate categoriile de manifestări discutate, acestea sunt cele mai frecvente, mergând în cazul anumitor neuroleptice până la 50% dintre cazurile la care s-au administrat. Mişcările involuntare predomină la musculatura cranială şi cervicală. Uneori, pe lângă diskinezii apar şi coreea, atetoza şi ticurile. Explicaţia fiziopatologică actuală este că în urma blocării de lungă durată se dezvoltă o hipersensibilizare a receptorilor dopaminergici striatali, astfel încât cantităţi normale de dopamină antrenează o stimulare exagerată. Tratamentul constă în întreruperea medicaţiei declanşatoare (dacă nu este deja întreruptă), administrarea de anticolinergice şi, dacă este neapărată nevoie de antipsihotic, se prescriu în continuare neuroleptice atipice. Injectarea de toxină botulinică poate fi de folos. Simptomele se atenuează, însă foarte lent (în luni sau ani).

Sindromul neuroleptic malign este o complicaţie rară şi severă a tratamentului cu neuroleptice. Apare în aproximativ 1% dintre cazurile care primesc astfel de tratament, fie la începutul administrării, fie după o durată mai lungă, mai ales când este

crescută doza sau când se fac asocieri medicamentoase. Apariţia sa presupune o susceptibilitate genetică[133].

Clinic, se caracterizează prin instalarea acută a unei simptomatologii neurologice, cu rigiditate severă, uneori tremor şi posturi distonice. Se produce alterarea stării de conştienţă, apar febra înaltă (40-41°C), deshidratarea, leucocitoza, afectarea autonomă cu instabilitate cardio-vasculară (hipotensiune, hipertensiune, tulburări de ritm cardiac), acidoza metabolică severă însoţită de contracţii musculare, creşterea enzimelor musculare (CPK, LDH, transaminaze) secundar miolizei, posibil complicată şi cu insuficienţă renală prin mioglobinurie. Aceasta din urmă, ca şi febra ridicată şi instabilitatea vegetativă, pun în pericol viaţa bolnavilor, care decedează în 20% dintre cazuri.

Explicaţia *fiziopatologică* o reprezintă blocarea receptorilor dopaminergici, atât centrali (din ganglionii bazali şi diencefal), cât şi periferici. Toate medicamentele care produc acest sindrom au acţiune antagonistă pe clasa D2 de receptori dopaminergici (unele şi pe D1). De asemenea, polimorfismul genelor care exprimă proteinele constitutive ale receptorului D2 este candidat la explicarea susceptibilităţii genetice pentru acest sindrom.

Tratamentul se face cu agonişti dopaminergici (bromocriptină), levo-dopa, miorelaxant injectabil (dantrolen[134]), scăderea temperaturii prin împachetări reci, rehidratare, dializă, asistenţă de terapie intesivă.

Dantrolenul se mai foloseşte şi în tratamentul *hipertermiei maligne*, afecţiune determinată de o mutaţie a genei care codifică o subunitate proteică a canalelor de calciu rianodinice. Clinic, aceasta este asemănătoare sindromului neuroleptic malign. În acest caz, din cauza creşterii necontrolate a calciului intracelular se declanşează contracţii musculare susţinute, generalizate, incontrolabile şi care produc necroză musculară. Hipertermia malignă este declanşată de administrarea de halotan sau miorelaxante periferice în cadrul anesteziilor, şi apare cu o frecvenţă de 1/50.000 de anestezii pentru adulţi.

---

[133] Există o categorie mai largă de afecţiuni în care există o susceptibilitate genetică de a face o complicaţie la tratamentul cu un anume medicament. Aceste afecţiuni au fost denumite *farmacogenetice*.

[134] Dantrolenul acţionează prin blocarea receptorilor rianodinici de la nivelul reticulului endoplasmic. Activarea acestora determină eliberarea ionilor de calciu de la nivelul depozitelor intracelulare, cu creşterea concentraţiei intracelulare a calciului, care este necesară multor procese fiziologice, printre care şi contracţiei musculare. În modele experimentale, noi şi alţii am arătat că dantrolenul exercită şi proprietăţi neuroprotectoare, antiapoptotice – Popescu et al, 2002.

TREMORUL ESENŢIAL

Tremorul reprezintă cea mai frecventă tulburare a controlului motor şi constă în mişcări involuntare, ritmice, oscilante, stereotipe ale unui segment al corpului. Tremorul se caracterizează prin amplitudinea şi frecvenţa acestor mişcări, care diferă în funcţie de tipul de tremor. De asemenea, trebuie observate condiţiile în care apare mişcarea involuntară, în funcţie de care se clasifică în *tremor de repaus*, *postural* şi *intenţional* (sau *de acţiune*). Tremorul poate fi fiziologic sau patologic. Tremorul fiziologic este accentuat de frică, emoţii, oboseală musculară, frig, consumul de stimulante. Tremorul patologic are numeroase cauze, cum sunt boli generale (tireotoxicoza, feocromocitomul, encefalopatii metabolice etc.) sau neurologice (boala Parkinson, leziunile cerebeloase de diferite etiologii, neuropatiile, distoniile, tremorul esenţial etc.). În acest manual vom detalia tremorul esenţial. Tremorul parkinsonian a fost descris la capitolul respectiv.

Tremorul esenţial se presupune că este o afecţiune neurochimică[135] a ganglionilor bazali, studiile neuropatologice de până acum nepunând în evidenţă leziuni la nivelul structurilor care coordonează mişcările. În 50% dintre cazuri se observă o agregare familială, ceea ce sugerează un determinism genetic[136] (de unde termenii de *tremor familial* sau *ereditar*). Este denumit „esenţial" pentru că nu se însoţeşte de alte simptome neurologice. Studii recente arată că această afecţiune neurologică este heterogenă din punct de vedere etiologic, clinic şi patologic. Tremorul esenţial este o afecţiune frecventă[137], prevalenţa sa fiind între 1% şi 5% în

[135] Afecţiunile sistemului nervos pot fi lezionale sau neurochimice. În acestea din urmă de modifică activitatea neurotransmiţătorilor, care generează un tablou clinic.
[136] Transmiterea este autosomal dominantă, cu penetranţă înaltă.
[137] Tremorul esenţial este mai frecvent decât boala Parkinson, fiind cea mai frecventă dintre afecţiunile controlului motor.

populația cu vârsta peste 60 de ani. Cazurile familiale debutează mai devreme, uneori chiar în decada a doua, un alt doilea vârf de frecvență a debutului situându-se în decada a patra.

Tremorul esențial apare de obicei postural și intențional (la mișcările voluntare). Poate fi uneori prezent și în repaus, însă se deosebește de tremorul parkinsonian prin faptul că întotdeauna este mai important în timpul menținerii posturii decât în repaus. Frecvența este de 4-8 Hz, fiind inferioară celei a tremorului fiziologic (7-12 Hz). Afectează în special mâinile; există însă variante de tremor esențial al capului sau ortostatic. Poate debuta simetric sau asimetric, oricum se bilateralizează în timp. Se accentuează la emoții și efort fizic și cedează la ingestia de alcool (ceea ce nu se întâmplă cu tremorul parkinsonian). Deși la început nu are caracter invalidant, cu timpul începe să interfere cu mișcările voluntare într-atât încât afectează calitatea vieții pacienților, pentru care devin dificile activități zilnice obișnuite cum ar fi folosirea tacâmurilor, băutul din pahar, încheierea nasturilor.

Tratamentul tremorului esențial este departe de a fi satisfăcător. Cele mai bune rezultate se obțin cu propranolol (60-120 mg/zi) și primidonă (150-250 mg/zi). Mai pot fi folosite sotalolul, valproatul de sodiu, topiramatul, gabapentinul, clonazepamul. Medicația antiparkinsoniană nu aduce nici un beneficiu. În schimb, stimularea cerebrală profundă la nivelul nucleului ventral intermediar talamic este eficace, aducând o ameliorare spectaculoasă și rapidă.

DISTONIILE

Distonia reprezintă o anomalie funcţională de menţinere a tonusului muscular normal. În distonii apare o contracţie musculară susţinută care imprimă o mişcare lentă şi o postură anormală, bizară, la nivelul segmentului implicat. Grupele musculare agoniste şi antagoniste se activează simultan, rezultând o mişcare repetitivă, spasmodică sau de torsiune. Uneori, această activare ale loc alternativ, când apare *tremorul distonic* (spre exemplu tremorul capului în distoniile cervicale). Episoadele distonice sunt declanşate adesea de mişcările voluntare. În unele cazuri apar numai în timpul unor activităţi anume, cum sunt cântatul la un instrument sau scrisul (crampa scriitorului).

Din punct de vedere al **etiologiei,** distoniile sunt *secundare* (simptomatice, apar în urma unor leziuni la nivelul sistemului nervos central) sau *primare* (idiopatice, afecţiuni neurochimice în care este afectată semnalizarea dopaminergică la nivelul ganglionilor bazali). Marea majoritate a distoniilor primare sunt generate de anomalii genetice.

În funcţie de **distribuţia** grupelor musculare afectate, distoniile se clasifică în *focale* (afectează o singură grupă musculară), *segmentare* (afectează două grupe musculare învecinate), *multifocale* (afectează două grupe musculare neînvecinate) sau *generalizate* (afectează cel puţin trei grupe musculare şi au tendinţa de extindere). *Hemidistonia* constă în lateralizarea simptomelor la jumătate de corp.

Distonia defomantă (distonia musculorum deformans) este primară şi generalizată şi este prototipul distoniei genetice (a fost prima descrisă[138]). Aceasta de caracterizează prin mutaţia unei gene localizate pe cromozomul 9, care a primit numele de DYT1

[138] În 1911, în tratatul de neurologie redactat de către Hermann Oppenheim, neurolog german de renume.

(torsină A), dar a cărei funcţie rămâne încă necunoscută. Aproximativ 50% dintre distoniile cu debut precoce se explică prin mutaţii de DYT1. Penetranţa acestei mutaţii este de aproximativ 30%, primele simptome apar de obicei la vârsta de 10-15 ani la nivelul membrelor inferioare, cuprinzând apoi treptat şi musculatura trunchiului şi generalizându-se. Treptat apar posturile patologice tipice, cu torsiune, scolioză, cifoză, opistotonus, care se agravează în partea a doua a zilei şi cedează uneori în repaus. În timp se ajunge la atitudini groteşti, care au şi inspirat numele de distonie deformantă, cu mişcări de răsucire forţată ale capului, trunchiului şi membrelor. Distonia poate fi agravată de stres sau anxietate şi se ameliorează cu relaxarea şi în timpul somnului. Astăzi sunt descrise peste 10 gene ale căror mutaţii duc la distonii genetice însă frecvenţa acestora este mult mai mică faţă de mutaţiile DYT1.

Distoniile craniocervicale sunt focale şi în majoritatea cazurilor idiopatice. *Blefarospasmul* este relativ frecvent şi se caracterizează prin clipit frecvent şi închidere involuntară, uneori forţată, a fantelor palpebrale. De obicei este prezent bilateral, poate prezenta un grad de asimetrie. La debut este declanşat numai de anumiţi stimuli (lumină puternică, emoţii, oboseală), ulterior apărând spontan şi frecvent, iar în cazurile grave ochii pot rămâne închişi forţat chiar mai multe ore. Blefarospasmul nu trebuie confundat cu ptoza palpebrală, infecţiile adiacente globului ocular sau hemispasmul facial. Blefarospasmul se poate asocia unori *distoniei oro-mandibulare* (sindromul Meige). În acest caz se asociază deschiderea forţată a gurii, protruzia limbii, mişcări continue ale maxilarului şi grimase. Uneori sunt prezente contracţii distonice şi la nivelul musculaturii laringelui şi faringelui, care determină deficite deranjante ale vorbitului şi alimentaţiei. *Distoniile cervicale* sunt distonii focale ale grupelor musculare cervicale şi se caracterizează prin posturi anormale ale capului şi gâtului. În funcţie de postura adoptată de extremitatea cefalică, acestea poartă denumiri diferite, şi anume: *torticolis* (rotirea capului către o parte), *laterocolis* (înclinarea capului către o parte), *anteorcolis* (flexia, aplecarea capului în faţă) sau *retrocolis* (extensia, aplecarea capului în spate). Aceste posturi pot fi continue, susţinute sau de tip spasmodic. Pacienţii resimt de obicei durere şi disconfort, din cauza contracţiei musculare prelungite. Ca şi în alte distonii focale, contracţiile musculare cedează uneori la atingerea uşoară a anumitor zone, cum sunt bărbia sau tâmpla, pacienţii folosind adesea asemenea „trucuri senzitive" pentru a se repoziţiona. Evoluţia acestor distonii

este imprevizibilă, însă în majoriatea cazurilor, în 5 ani de la debut se atinge un platou de intensitate, după care rămân staţionare din punct de vedere al gravităţii clinice. Grupele musculare afectate, în fiecare tip de distonie cervicală sunt prezentate în tabelul 9.

Tabelul 9. Tipurile de distonii cervicale

Tipul distoniei cervicale	Grupele musculare afectate
Torticolis	M. sternocleidomastoidian contralateral, m. splenius capitis ipsilateral
Laterocolis	M. laevator scapulae, m. splenius capitis ipsilateral ipsilaterali
Anterocolis	M. scaleni, m. sternocleidomastoidieni (bilateral)
Retrocolis	M. splenius capitis, fasciculele superioare al m. trapez (bilateral)

Hemispasmul sau *paraspasmul facial* este adesea o distonie secundară, având drept cauză tumori de unghi ponotcerebelos, tumori intranevraxiale, conflicte neurovasculare (anevrisme sau dilatări vasculare anormale la acest nivel), care afectează nucleul sau traiectul nervului facial sau complicaţia unei pareze faciale periferice, dar poate fi şi manifestarea unei distonii primare.

Tratamentul distoniilor nu este curativ, ci doar simptomatic. În primul rând este necesară stabilirea caracterului primar sau secundar al distoniei. Pentru distoniile secundare trebuie administrat tratament etiologic în funcţie de afecţiunea de bază, de care şi depind prognosticul şi evoluţia.

Dintre opţiunile terapeutice medicamentoase, rezultatele cele mai bune se obţin prin injectarea de *toxină botulinică* în grupele musculare afectate. Aceasta realizează o blocare presinaptică a transmiterii colinergice, împiedicând exocitoza veziculelor cu acetilcolină la nivelul sinapsei neuromusculare. Toxina botulinică folosită în prezent este sintetizată artificial şi foarte bine purificată, fiind de două tipuri: A (Botox, Dysport) şi B (Myobloc). Injectarea se face în doze mici, efectul apare în 7-10 zile şi durează 2-3 luni. Treptat, contracţia distonică reapare, astfel încât în majoritatea cazurilor sunt necesare injectări repetate la interval de 3-4 luni. Efectul advers semnificativ al acestor injectări este pareza muşchilor injectaţi, atunci când se foloseşte o doză prea mare de toxină botulinică.

Anticolinergicele şi benzodiazepinicele pot fi de folos administrate cronic, mai ales asociate injectării de toxină botulinică. În clinica noastră folosim cu rezultate bune *trihexifenidilul* (Romparkin, tablete de 2 mg) şi *clonazepamul* (Rivotril, tablete de 0,5 mg şi 2 mg)

în dozele cele mai mari tolerate de către pacient. Contraindicaţiile principale ale anticolinergicelor sunt glaucomul şi retenţia urinară, iar ca efecte adverse pot apărea greţuri, ameţeli, gură uscată. Efectul advers principal al benzodiaziazepinelor este somnolenţa, care de multe ori obligă la limitarea dozei.

Nu trebuie neglijat rolul reeducării funcţionale a grupelor musculare la pacienţii cu distonie. *Kinetoterapia* trebuie ideal efectuată în combinaţie cu celelalte metode terapeutice. Exerciţiile nu trebuie efectuate excesiv, până la oboseală musculară, întrucât pot declanşa contracturi reflexe (activarea reflexului miotatic). De asemenea, kinetoterapia nu trebuie începută în perioada de contracţie distonică severă, ci se face, ideal, după o ameliorare prin administrarea tratamentului medicamentos.

Tratamentul chirurgical este rezervat cazurilor severe, care nu se ameliorează suficient prin mijloacele terapeutice obişnuite. Acesta constă în secţionarea selectivă a rădăcinilor nervilor spinali care inervează grupele musculare afectate. De asemenea, au fost raportate şi primele serii de cazuri de distonie primară generalizată la care s-a intervenit prin stimulare cerebrală profundă, cu ameliorare semnificativă.

COREEA

Coreea[139] se caracterizează prin mişcări involuntare, continue, neregulate, bruşte, la întâmplare, care afectează de obicei partea distală a membrelor şi par să treacă de la o parte a corpului la alta. Aceste mişcări involuntare sunt uneori elaborate şi se integrează în mişcările voluntare ale individului afectat al cărui comportament motor devine bizar. În unele situaţii, mişcărilor coreice se asociază o componentă distonică distală la nivelul membrelor, situaţie pentru care se foloseşte termenul clinic de *coreoatetoză*.

Etiologia coreei este variată, cauzele fiind genetice, metabolice, medicamentoase, toxice, imunologice, traumatice, vasculare, infecţioase. Dintre acestea, cele mai frecvente şi mai bine studiate rămân boala Huntington şi coreea acută Sydenham. Coreele mai sunt împărţite în *primare* (cele cu determinism genetic sau din bolile neurodegenerative) şi *secundare* (cele apărute ca urmare a unei alte afecţiuni, a medicamentelor sau a toxicelor). Tabelul 10 prezintă cauzele şi tipurile de coree.

Tabelul 10. Cauze şi tipuri de coree

Genetice/ degenerative	**Imuno-logice**	**Medica-mentoase /toxice**	**Meta-bolice**	**Alte tipuri**
Boala Huntington	Coreea Sydenham	Diskinezia tardivă[140]	Ganglio-zidoze	Boala cerebro-vasculară
Neuro-acantocitoza	Coreea gravidelor	Cocaină	Boala Leigh[141]	Scleroza multiplă

[139] Termenul de coree provine din latinescul *choreus*, care înseamnă dans.

[140] Apare ca o complicaţie a tratamentului cu neuroleptice.

[141] Afecţiune generată de deficienţa de citocrom-oxidază mitocondrială, caracterizată de obicei de mutaţii ale genei SURF1, care induce neurodegenerare la nivelul ganglionilor bazali şi trunchiului cerebral.

continuare

Coreea ereditară benignă	Lupusul sistemic	Anti-depresive triciclice, anticon-vulsivante	Tulburări ale metabo-lismului amino-acizilor	Encefa-lopatia anoxică
Ataxia cu tele-angiectazie	Sindromul anticorpilor anti-fosfolipidici	Simpato-mimetice	Boala Lesch-Nyhan[142]	Trauma-tismul cranio-cerebral
Boala Wilson	Reacţii imune post-vaccinale	Levo-dopa şi agonişti dopa-minergici	Hipergli-cemia noncetozică hipero-smolară	Encefalită (herpetică, HIV)
Atrofia dentato-rubro-palido-luysiană		Monoxid de carbon		Post icter nuclear

Fizopatologia coreei este uşor de înţeles dacă folosim cunoştinţele despre neurocircuitele ganglionilor bazali. Opusă ca situaţie bolii Parkinson, coreea este o afecţiune *hiperkinetică*. În acest caz, inhibiţia striatului asupra globului palid extern (calea indirectă) este diminuată, consecutiv cu inhibiţia exagerată a nucleului subtalamic, care la rândul său nu mai stimulează globul palid intern. În consecinţă, efectul inhibitor al globului palid intern asupra buclei talamocorticale este redus, apare o predominanţă a stimulării căii directe, rezultatul fiind o activare excesivă a cortexului motor (figura 16).

Coreea Sydenham[143] (reumatismală) este o formă de encefalită acută care apare ca urmare unei reacţii autoimune declanşate de infecţia cu streptococi de grup A β-hemolitici. În urma sintezei sistemice de anticorpi are loc o reacţie încrucişată prin care sunt recunoscute antigene proprii ale celulelor de la nivelul ganglionilor bazali. Datorită tratamentelor antibiotice eficiente şi corect efectuate, în ţările dezvoltate incidenţa acestui tip de coree a scăzut semnificativ. Clinic, apare la copii peste 5 ani şi este de două ori mai frecventă la sexul feminin. Primul eveniment clinic decelabil anamnestic este faringita, urmată de febra reumatismală

[142] Afecţiune caracterizată prin deficienţa unei enzime, denumite hipoxantin-guanin-fosforiboziltransferază. Apare o producere crescută de acid uric, tulburare metabolică intracelulară cu repercusiuni la nivelul sistemului nervos central, cu retard mental, comportament autoagresiv, distonie severă şi coreoatetoză.

[143] Descrisă de către doctorul englez Thomas Sydenham, în 1686. Legătura dintre coree şi reumatismul articular acut a fost făcută mai târziu (Cheadle, 1889). Coreea Sydenham a mai fost denumită coreea minor sau coreea juvenilă.

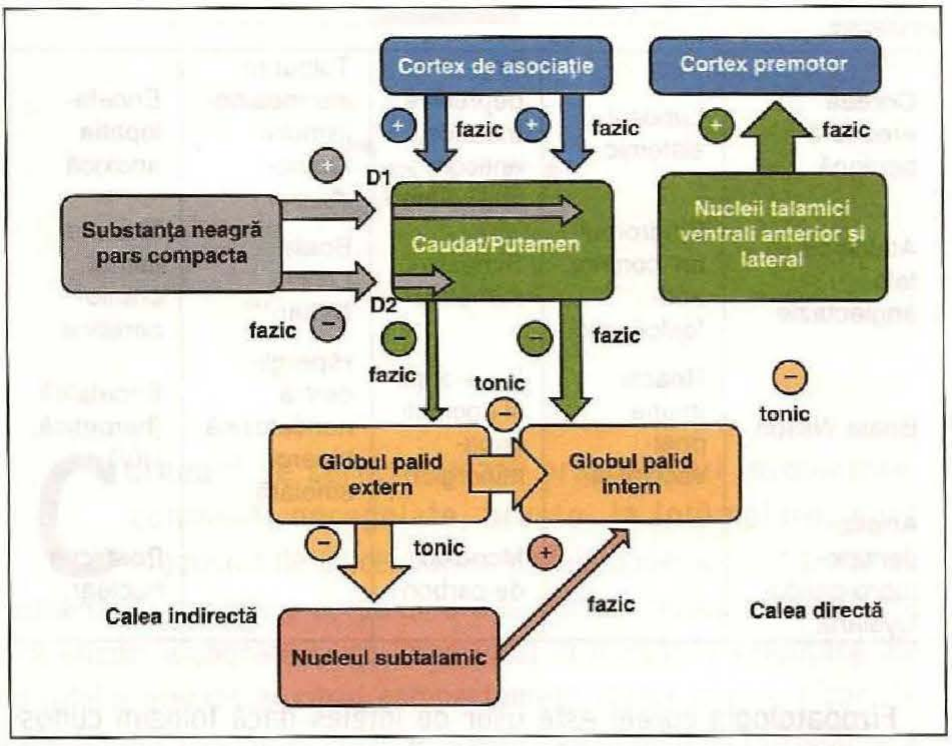

Figura 16. Alterarea funcționării neurocircuitelor ganglionilor bazali în coree. Semnele de minus și plus se referă la caracterul inhibitor sau excitator al conexiunilor. Săgețile îngroșate reprezintă o activitate crescută față de normal, iar cele subțiri o activitate diminuată față de normal (de comparat cu figura 10). Pe scurt, apare o diminuare a activității căii indirecte. Scade inhibiția exercitată de către putamen și caudat asupra globului palid extern, care, în consecință, inhibă excesiv atât globul palid intern, cât și nucleul subtalamic, iar acesta, la rândul lui, își scade stimularea asupra globului palid intern. Inhibarea excesivă a globului palid intern duce la scăderea inhibiției nucleilor talamici, care stimulează excitator în exces cortexul motor, rezultatul fiind de „prea multă mișcare".

și, la un interval de săptămâni până la luni, de apariția unor mișcări involuntare la nivelul extremităților, cu aspect de „dans" care se accentuează în context emoțional și dispar în timpul somnului. Mișcările sunt bruște și ample, uneori de intensitate balică sau izolate alteori generalizate, și sunt întotdeauna însoțite de hipotonie musculară importantă[144]. Adesea, tabloul clinic include și modificări de comportament, cu irascibilitate, scăderea atenției și a capacității de concentrare sau învățare. *Evoluția naturală* a afecțiunii este variabilă: la unii inidivizi este autolimitată cu rezoluție spontană a simptomelor în luni sau ani, iar la alții apar recurențe sau rămân deficite neurologice permanente. Având în vedere complicațiile obișnuite ale infecției streptococice și reumatismului articular acut,

[144] În vechea clasificare a sindroamelor extrapiramidale, coreea era clasificată ca sindrom hipoton-hiperkinetic (spre deosebire de sindromul parkinsonian, hiperton-hipokinetic).

toţi pacienţii trebuie investigaţi pentru funcţiile cardiacă şi renală. **Tratamentul coreei Sydenham** include administrarea mai multor medicamente care vizează etiologia, mecanismele patogenice şi simptomele afecţiunii. *Tratamentul etiologic* se face cu antibiotice eficiente împotriva streptococului β-hemolitic, cum sunt penicilina (în forme orale, injectabile şi de depozit pentru profilaxia recurenţelor) sau eritromicina (pentru cei alergici la penicilină). *Tratamentul patogenic* se face cu antiinflamatorii şi întrucât cele nesteroidiene au o eficacitate redusă se recurge la corticoterapie. De obicei se administrează prednison în doză de 0,75-1 mg/kgc, timp de 6-8 săptămâni, după care se reduce progresiv. *Tratamentul simptomatic* urmăreşte ameliorarea mişcărilor involuntare şi agitaţiei. De elecţie se foloseşte valproatul de sodiu, în doză de 10-15 mg/kgc. Se mai pot utiliza neurolepticele de tipul haloperidolului, risperidona, tetrabenazina, când valproatul nu este eficace.

Coreea gravidelor se aseamănă patogenic şi clinic cu coreea Sydenham. De obicei apare în contextul modificărilor hormonale din timpul sarcinii, la gravide care au avut reumatism articular acut sau care şi-au administrat mult timp anticoncepţionale orale. Alteori poate fi primul semn clinic care demască o boală de colagen sau sindromul de anticorpi antifosfolipidici. De aceea, întotdeauna trebuie făcute investigaţii suplimentare cu scopul de a lămuri etiologia afecţiunii. Evoluţia este favorabilă cu rezoluţie a simptomatologiei postpartum, iar tratamentul este similar cu cel al coreei reumatismale.

Boala Huntington[145] este o afecţiune neurodegenerativă, cronică, progresivă şi reprezintă cea mai frecventă cauză de coree primară. Prevalenţa sa în Europa şi SUA este de 5-10 cazuri/100.000 de locuitori. De la debutul afecţiunii, supravieţuirea medie este de 15 ani. Este o boală genetică care se transmite autosomal dominant cu penetranţă completă[146]. Gena responsabilă se găseşte la capătul braţului scurt al cromozomului 4 (4p16.3) şi se numeşte IT15. Defectul genetic constă în repetiţia anormală a tripletului nucleotidic CAG[147], care codifică glutamina. Proteina codificată de IT15 se numeşte *huntingtină* şi funcţia ei normală nu este cunoscută încă.

[145] Descrisă de către doctorul american George Huntington în 1872.

[146] Termenul de penetranţă completă, care este folosit de mai multe ori în acest manual, semnifică faptul că toţi indivizii care poartă o anume mutaţie genetică dezvoltă, mai devreme sau mai târziu, boala respectivă (evident dacă decesul nu survine precoce din altă cauză).

[147] CAG = citozină-adenină-guanină.

Pragul critic de apariţie a bolii este repetarea de minimum 35 de ori a tripletului CAG, ceea ce se soldează cu o secvenţă lungă poliglutaminică în moleculele de huntingtină. Cu cât acest lanţ este mai lung, cu atât debutul bolii este mai precoce. Se ştie faptul că de la o generaţie la alta se întâmplă această amplificare a repetiţiei CAG, fenomenul de debut din ce în ce mai timpuriu fiind numit *anticipaţie*.

Fiziopatologie. Nemaiputând fi epurată de către sistemul ubicuitină-proteazom, huntingtina modificată se acumulează iniţial intracitoplasmatic. Ulterior, după un proces de proteoliză selectivă, este transportată la nivel nuclear, unde formează agregate care în final duc la moarte neuronală[148]. Pierderea neuronală este localizată predilect în anumite regiuni ale sistemului nervos central, nucleul caudat şi putamenul fiind cei mai afectaţi, ceea ce se evidenţiază şi macrosopic la examenul neuropatologic. Din punct de vedere neurochimic, afecţiunea se caracterizează printr-o marcată scădere a cantităţilor de GABA şi de glutamat-decarboxilază[149] la nivelul ganglionilor bazali. Nivelurile de acetilcolină, enkefalină şi substanţă P sunt şi ele reduse.

Manifestările clinice ale bolii sunt atât psihiatrice, cât şi neurologice. Debutul afecţiunii se situează de obicei între 35 şi 45 de ani. Cu cât debutul este mai devreme, cu atât progresia bolii e mai rapidă şi tabloul clinic este dominat de tulburarea cognitivă. Dimpotrivă, debutul tardiv se exprimă clinic predominant prin coree. Tot în *faza iniţială* a bolii apare tulburarea de comportament, cu iritabilitate, impulsivitate, agresivitate, deficit de atenţie, tulburare de concentrare, schimbarea structurii de personalitate. Igiena devine deficitară, pacienţilor le diminuează iniţiativa, au uneori un comportament sexual nepotrivit, sunt certăreţi, toate acestea ducând la alterarea relaţiilor sociale. Apar mişcări involuntare de tip coreic şi atetozic, uneori însoţite de distonie şi akinezie. De obicei simptomele psihiatrice le preced pe cele neurologice. În *faza intermediară* a evoluţiei are loc agravarea progresivă a tulburării cognitive, până la stadiul de demenţă. Se asociază tulburarea de mers („mers de paiaţă") şi căderile frecvente, care uneori duc la traumatisme cranio-cerebrale cu urmări semnificative. *Faza avansată* se caracterizează prin adăugarea la tabloul clinic a

[148] Boala Huntington face şi ea parte dintre proteinopatii, alături de boala Alzheimer, boala Parkinson şi alte boli neurodegenerative.

[149] Glutamat-decarboxilaza este enzima care sintetizează GABA din glutamat.

pierderii în greutate până la caşexie, afectarea gravă a controlului motor. Coreea este în general înlocuită progresiv de akinezie. Decesul se produce prin hematoame intracraniene posttraumatice, prin suicid în episoade depresive majore sau prin complicaţii ale statului la pat în cazul celor imobilizaţi în stadiile finale.

Există şi o formă juvenilă de boală, cu debut înainte de 20 de ani, denumită varianta Westphal, cu un tablou clinic diferit, constând în bradikinezie, hipertonie, mioclonus, tremor intenţional şi crize epileptice. Aceasta formă este gravă şi rapid progresivă

Tratament etiologic nu există în boala Huntington. Simptomatic se poate încerca valproatul de sodiu, la care o parte dintre pacienţi răspund. Mai pot fi folosite neurolepticele, haloperidolul sau tiapridalul, cu risc de a produce diskinezie tardivă care să agraveze tabloul clinic motor.

Astăzi este posibil diagnosticul prenatal al afecţiunii, încă din luna a doua de sarcină. Constă în analiza structurii genei IT15, cu determinarea numărului de triplete CAG.

Boala Wilson

Boala Wilson sau degenerescenţa hepatolenticulară[150] este o boală ereditară cu transmitere autozomal recesivă, caracterizată printr-o tulburare biochimică în metabolismul cuprului. Acesta se acumulează în cantităţi însemnate la nivelul ficatului şi sistemului nervos central, ducând la ciroză şi neurodegenerare la nivelul corpului striat. Gena mutantă este localizată pe cromozomul 13 şi codifică o proteină transportoare a cuprului la nivel hepatic (ATP7B), cu funcţie de eliminare a cuprului în căile biliare.

Metabolismul cuprului. Cuprul are multiple roluri în organism, printre care transferul de electroni în căile respiraţiei celulare, apărarea antioxidativă, sinteza pigmenţilor, hoemostazia fierului, sinteza de proteine. Nivelurile de cupru din organism se menţin prin absorţia intestinală şi excreţia biliară. Odată absorbit, cuprul ajunge la nivelul circulaţiei hepatice şi este transferat în hepatocite. Acestea reglează homeostazia lui, excretând excesul în bilă, prin molecule transportoare specializate şi transferând în circulaţia sistemică necesarul pentru funcţiile sale la nivel tisular. În plasmă, cuprul circulă legat de ceruloplasmină, sintetizată tot la nivel hepatic. Gena care codifică ceruloplasmina este situată pe cromozomul 3 şi nu are legătură cu gena bolii Wilson. Defectul proteinei transportoare influenţează însă şi secreţia plasmatică de ceruloplasmină, care se reduce. În plus, ceruloplamina care nu leagă cuprul este rapid degradată în sângele periferic, astfel explicându-se nivelurile plasmatice scăzute ale acestei proteine în boala Wilson.

---

[150] Descrisă de către neurologul britanic Samuel Alexander Kinnier Wilson în 1912, în teza sa de doctorat de 211 pagini susţinută la Universitatea din Edinburgh, Scoţia, cu titlul „Progressive lenticular degeneration: A familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver". Acesta a introdus termenul de „extrapiramidal" în neurologie şi a atras atenţia asupra importanţei ganglionilor bazali.

Fiziopatologia bolii Wilson. Ca o consecinţă a pierderii capacităţii hepatice de a fi excretat biliar, cuprul se acumulează la nivelul ficatului, creierului, cordului, rinichiului şi corneei. Această acumulare la nivelul citoplasmei hepatocitelor duce la necroză celulară şi eliminarea cuprului în plasmă, care, fiind în exces, continuă să se depoziteze în ţesuturile extrahepatice, inclusiv în ganglionii bazali, cortex, trunchi cerebral şi cerebel, unde determină moarte neuronală progresivă. Pe lângă manifestările neurologice, boala produce ciroză hepatică şi nefropatie interstiţială, cu insuficienţă renală la persoane tinere, în final. Ocular, cuprul se depune la nivelul cristalinului (aspect „în floarea soarelui") şi în membrana bazală a corneei (inelul Kayser-Fleischer). Inelul Kayser-Fleischer nu este patognomonic, însă regula este că dacă există semne neurologice de boală, prezenţa inelului este obligatorie. Debutul bolii hepatice se produce de obicei între 8 şi 16 ani.

Manifestările clinice neurologice le preced pe cele generale în aproximativ jumătate din cazuri, mai ales când debutul este tardiv, în decadele a treia sau a patra de viaţă. Simptomele neurologice apar rar înainte de vârsta de 12 ani. Apar mişcări involuntare cu o *componentă distonică* importantă. *Tremorul* este predominant intenţional, de tip cerebelos, cu agravare la finalul mişcării voluntare şi recul. Acest tip de tremor este explicat şi prin activarea concomitentă a grupelor musculare agoniste şi antagoniste (deficit uneori evidenţiat şi prin imposibilitatea de a scoate limba la comandă). Adesea, primele semne neurologice constau în *dizartrie* şi *disfagie.* Vorbitul variază de la cel cu viteză mare, exploziv, la cel tărăganat şi uneori se însoţeşte de hipofonie. Dizartria este foarte frecventă ca simptom, astfel încât toţi pacienţii tineri cu o tulburare de pronunţie inexplicabilă ar trebui evaluaţi pentru boala Wilson. *Hipertonia extrapiramidală* este prezentă atât la nivel axial, cât şi cefalic şi în segmentul proximal al membrelor. Această rigiditate invalidează progresiv bolnavii. Tulburările psihice apar invariabil, uneori de la debut, alteori pe parcursul evoluţiei. Apar o modificare progresivă a personalităţii, depresie, iritabilitate, labilitate emoţională. Demenţa nu se asociază cu boala Wilson.

Notă clinică. La orice distonie focală sau segmentară cu debut la tânăr de 10-15 ani trebuie făcut diagnostic diferenţial cu boala Wilson!

Diagnosticul bolii este esenţial să fie cât mai precoce, având în vedere că tratamentul este eficace. În copilărie, primele manifestări

sunt date de obicei de afecțiunea hepatică, vârsta obișnuită de prezentare fiind de 10-12 ani. Dimpotrivă, cei la care boala debutează cu semne neurologice se prezintă cu cel puțin o decadă mai târziu.

Nivelurile de ceruloplasmină serică sunt scăzute la peste 90% dintre pacienți. Nivelul cuprului seric este scăzut, iar cuprul urinar este crescut. Examenul oftalmologic decelează inel Kayser-Fleischer la toți pacienții care prezintă simptomatologie neurologică. Nivelurile transaminazelor serice sunt crescute la cei cu boală activă hepatică. Prin biopsie hepatică se poate detecta acumularea hepatică a cuprului, dar aceasta este rareori necesară pentru tranșarea diagnosticului. Sumarul de urină poate decela glicozurie și aminoacidurie în stadiile incipiente de afectare renală.

Imageria cerebrală poate aduce informații folositoare diagnosticului. Astfel, la tomografia computerizată cerebrală se poate pune uneori în evidență o discretă hipodensitate sau atrofie la nivelul putamenului bilateral ori ștergerea desenului caracteristic al ganglionilor bazali. Examenul IRM cerebral este mult mai sensibil, demonstrând hiperintensități în secvența T2 la nivelul ganglionilor bazali, cerebelului, talamusului și substanței albe, atrofie corticală și dilatarea sistemului ventricular cerebral. Ecocardiografia trebuie efectuată, diagnosticând uneori cardiomiopatie.

Prognosticul este rezervat pentru cei care prezintă insuficiență hepatică fulminantă (decedează în procent de 70%) și pentru cei care ajung la o afectare hepatică severă înainte de a începe tratamentul, cu ciroză complicată cu varice esofagiene. Dacă nu este tratată, boala Wilson este letală. După începerea tratamentului, ameliorarea simptomatologiei începe după 5-6 luni și continuă până la 2 ani, când situația clinică devine staționară. Se consideră în general că simptomele care nu s-au remis după 2 ani de tratament nu se mai remit.

Tratamentul bolii se face cu chelatori de cupru. Cel mai folosit preparat este D-penicilamina (Cuprenil, comprimate de 250 mg), care se titrează progresiv până la dozele eficace de 1 g/zi. Alte medicamente folosite sunt tetramolibdatul de amoniu, care blochează absorbția cuprului din intestin și se leagă de cuprul tisular, inactivându-l, și acetatul de zinc care interferă, de asemenea, cu absorbția intesinală. În plus, se recomandă excluderea din alimentație a alimentelor bogate în cupru (ciuperci, ficat, fructe de mare, ciocolată, nuci). Aportul de cupru nu trebuie să depășească 1 mg/zi. Cazurile de boală Wilson complicate cu ciroză au indicație pentru transplant hepatic.

EPILEPSIA

Epilepsia este o boală neurologică cronică frecventă, caracterizată prin crize epileptice recurente neprovocate, prevalenţa acesteia fiind estimată la aproape 1%[151]. Incidenţa epilepsiei are două vârfuri de frecvenţă, primul până la 18 ani, iar al doilea după 65 de ani, dar afecţiunea poate debuta la orice vârstă. Incidenţa epilepsiei este de două ori mai mare în ţările în curs de dezvoltare faţă de ţările dezvoltate. Ambele sexe şi toate rasele sunt afectate, fără diferenţe majore. Se estimează că între 5% şi 10% dintre oameni au pe parcursul vieţii cel puţin o criză epileptică[152]. Pacienţii epileptici au şi o mortalitate semnificativ mai mare decât indivizii sănătoşi de aceeaşi vârstă, din cauza afecţiunilor cerebrale asociate cu unele cazuri, a urmării crizelor epileptice în circumstanţe periculoase, a stării de rău epileptic, cât şi a creşterii numărului cazurilor de suicid.

Fiziopatologia epilepsiei. *Epileptogeneza* are la bază, pe de o parte, o excitabilitate neuronală anormală (modificarea caracterelor depolarizării şi repolarizării membranelor neuronale), iar pe de altă parte, dezvoltarea neurocircuitelor aberante. Hiperexcitabilitatea duce la descărcări neuronale excesive, iar neurocircuitele patologice propagă aceste descărcări la nivelul unor populaţii neuronale largi, ajungându-se la o sincronizare neuronală nefirească[153]. Pentru excitabilitate neuronală, un rol hotărâtor îl au canalele ionice membranare şi proteinele care intră în constituţia acestora. Depolarizarea neuronală, declanşată de către neuro-

[151] Din datele Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii, în lume există 50 de milioane de oameni care suferă de epilepsie.

[152] O singură criză de epilepsie nu echivalează cu diagnosticul de epilepsie, trebuie făcută diferenţa între criză şi boală.

[153] Sincronizarea fiziologică a descărcărilor reţelelor neuronale este implicată în activitatea cerebrală curentă. Doctorul german Wolf Singer, de la institutul Max Planck, este unul dintre iniţiatorii teoriei oscilaţiei şi sincronizării reţelelor neuronale (pentru review, vezi Singer W, 1999).

transmiţătorii excitatori, are loc prin deschiderea canalelor de Na^+ şi Ca^{2+} şi de aceea, majoritatea substanţelor cu proprietăţi antiepileptice acţionează prin blocada acestor canale. În plus, proteinele care intră în constituţia canalelor ionice pot fi anormale, aşa cum se întâmplă în mutaţiile genetice care se asociază cu anumite forme de epilepsie. Din punct de vedere structural, două zone ale creierului sunt capabile să dezvolte proprietăţi epileptogenice: hipocampul şi neocortexul. La nivelul dendritelor şi somei neuronilor de la acest nivel se găsesc numeroase sinapse excitatorii şi inhibitorii. În mod normal, controlul descărcărilor este menţinut prin distribuţia spaţială a acestor sinapse: cele excitatorii sunt poziţionate predominant distal şi cele inhibitorii predominant proximal, la nivelul somei sau la emergenţa axonală. Modificarea acestei distribuţii, spontan sau în urma unei afecţiuni cerebrale, poate schimba raportul dintre sinapsele excitatorii şi cele inhibitorii, ducând la apariţia unei populaţii neuronale cu un prag de excitabilitate mai coborât, care descarcă impulsuri anormale. O asemenea populaţie neuronală ajunge să formeze ceea ce este cunoscut ca *focar epileptic*. În plus, în anumite situaţii patologice, poate exista un exces de neurotransmiţători excitatori (glutamat, aspartat) care să modifice echilibrul potenţialului neuronal de membrană.

Definiţii. *Criza epileptică* este un eveniment clinic rezultat în urma descărcărilor neuronale anormale şi excesive şi este întotdeauna un semn de afectare corticală. Simptomatologia clinică a crizelor epileptice este paroxistică, durata acestora nefiind în majoritatea cazurilor mai mare de 2 minute. În funcţie de zona cerebrală afectată, crizele se pot manifesta cu semne motorii, senzitive, senzoriale, vegetative, psihice şi poate apărea alterarea stării de conştienţă. Aceste semne sunt uneori percepute de pacienţi, alteori pot fi observate numai de martori.

Epilepsia[154] se defineşte ca apariţia a minimum două crize epileptice neprovocate de cauze medicale identificabile şi tendinţa la recurenţa crizelor. Crizele trebuie să fie la distanţă în timp, de minimum 24 de ore. De asemenea, convulsiile febrile nu se iau în considerare în această definiţie. Epilepsia poate fi idiopatică, criptogenică sau simptomatică (secundară). *Epilepsia idiopatică* este

[154] Această afecţiune este cunoscută din vechime şi, de-a lungul istoriei, multe persoane celebre au suferit de epilepsie. Un astfel de exemplu este Iulius Cezar, care, din descrierile vremii, suferea de crize parţiale complexe. Alte exemple sunt Alexandru cel Mare, Napoleon Bonaparte, Ludwig van Beethoven, Nicolo Paganini, Fiodor Mihailovici Dostoievski şi Lewis Caroll.

frecventă la copii (sub 18 ani) şi se exprimă sub formă de *sindroame epileptice*, care au cauză genetică, au o vârstă caracteristică de debut, tablou clinic şi electroencefalografic bine definite. *Epilepsia criptogenică* este cea care debutează la vârsta maturităţii însă nu se poate identifica o cauză în urma investigaţiilor medicale. *Epilepsia simptomatică* se asociază cu boli care afectează sistemul nervos central sau cu agresiuni trecute, cunoscute a creşte riscul de dezvoltare a epilepsiei. Crizele epileptice simptomatice pot apărea *acut* (la maximum 1 săptămână de la manifestările afecţiunii care o determină) sau *la distanţă* (la mai mult de 1 săptămână de evenimentul declanşator). Crizele epileptice care însoţesc în evoluţie encefalita herpetică sunt un exemplu de crize simptomatice acute iar crizele care apar la 6 luni după o traumă cerebrală exemplifică crizele simptomatice la distanţă.

Deşi electroencefalografia şi imageria cerebrală sunt importante în investigarea pacienţilor, trebuie reţinut că diagnosticul epilepsiei este în primul rând clinic şi anamneza are un rol foarte important. Istoricul trebuie luat atât de la pacient, cât şi de la persoanele care au observat criza.

Etiologia epilepsiei. Pentru cazurile în care se poate stabili o etiologie (epilepsia simptomatică), aceasta este în general corelată cu vârsta la care a debutat afecţiunea. Astfel, pentru un debut *sub 3 ani*, putem avea drept cauze suferinţa prenatală, anomaliile congenitale (malformaţii), trauma cerebrală, neuroinfecţiile şi bolile metabolice ereditare. *Între 3 şi 20 de ani* se întâlnesc mai frecvent anomaliile congenitale, trauma cerebrală, neuroinfecţiile, tumorile cerebrale. *După 20 de ani* (aşa-numita epilepsie cu debut tardiv), avem drept cauze frecvente trauma cerebrală, tumorile cerebrale, encefalopatiile metabolice, intoxicaţiile, boala cerebro-vasculară, neuroinfecţiile.

Clasificarea crizelor epileptice. Din punct de vedere clinic, crizele sunt la fel de diverse pe cât este creierul uman. Pot să fie simple sau complicate, pot sau nu să afecteze starea de conştienţă, pot afecta orice parte a corpului şi pot avea orice natură. Crizele epileptice sunt clasificate în funcţie de comportamentul din timpul crizei şi de caracterele electroencefalografice. Acelaşi tip de crize poate avea etiologii diferite şi se poate regăsi în sindroame epileptice diferite (clasificarea crizelor epileptice şi clasificarea epilepsiei sunt distincte şi nu trebuie confundate). Prima diferenţierea care trebuie făcută este între *crizele parţiale sau focale*, în care descărcările paroxistice sunt limitate la un singur emisfer cerebral şi *crizele*

generalizate (sau *primar generalizate*) în care aceste descărcări se extind la nivelul ambelor emisfere de la început. Trebuie menţionat că şi crizele parţiale se pot generaliza uneori după ce debutează (crize *secundar generalizate*).

Crizele parţiale se caracterizează prin păstrarea (cel puţin iniţial) a stării de conştienţă şi se clasifică în *simple* (atunci când starea de conştienţă nu este modificată) sau *complexe* (atunci când starea de conştienţă este modificată[155]). Crizele parţiale pot fi motorii (focale motorii, focale motorii cu marş sau aşa-numitele crize jacksoniene, versive[156], posturale, fonatorii), senzitive (parestezii), vertiginoase, vizuale, auditive, olfactive sau gustative (sub formă de halucinaţii), cu semne vegetative (senzaţie de gol în stomac, hiperemie, transpiraţie, paloare) sau cu simptome psihiatrice.

Crizele generalizate se caracterizează prin abolirea stării de conştienţă şi semne motorii şi electrice bilaterale de la debut. Acestea pot fi mioclonice, tonice, tonico-clonice, atone, crize de absenţă tipice sau atipice. Absenţele tipice se caracterizează printr-un traseu electric cu complexe vârf-undă simetrice, regulate, cu frecvenţă de 3 Hz şi pot să asocieze, pe lângă debutul brusc şi abolirea stării de conştienţă, automatisme motorii, clonii, atonie sau simptome vegetative. Absenţele atipice au un debut sau un sfârşit mai puţin abrupt, traseul electric demonstrează complexe vârf-undă lente neregulate şi modificările de tonus sunt mai importante.

Diagnosticul diferenţial al crizelor epileptice este important şi nu întotdeauna facil. Adesea, medicii neurologi se găsesc în situaţia de a deosebi prin anamneză sau tablou clinic o criză epileptică de una non-epileptică. Printre afecţiunile care pot determina cel mai frecvent manifestări asemănătoare crizelor epileptice, se găsesc:

1. *Sincopa*, caracterizată de pierderea stării de conştienţă în urma scăderii tensiunii arteriale şi bradicardiei, de obicei mediate de nervul vag. În acest caz, de obicei abolirea conştienţei este graduală şi nu bruscă, pacienţii sunt în ortostaţiune când apare criza, simt întâi ameţeală, se ţin de obiectele din jur. De multe ori sincopa este provocată de o stare emoţională negativă. Sincopa poate fi produsă de tuse

[155] În acest tip de criză pacientul nu mai reacţionează normal la stimulii din mediul exterior şi ulterior nu poate evoca desfăşurarea crizei (are amnezia crizei). Spre exemplu, deşi îşi aranjează încontinuu hainele cu mâna (automatism), nu răspunde când este strigat.

[156] Constau în devierea conjugată a capului şi globilor oculari către partea focarului epileptic. Devierea către partea opusă acestuia defineşte crizele adversive.

sau alte echivalente de manevre Valsalva, prin stimularea vagului. Un eveniment care poate complica diagnosticul este apariţia după sincopă a unei crize epileptice, determinată de hipoxia cerebrală.

2. *Tulburările de ritm cardiac* sunt o altă cauză freventă de pierderii a stării de conştienţă, în special în rândul populaţiei vârstnice, şi în acest caz poate urma o criză epileptică reală (provocată), însă din anamneză se poate de obicei constata că primele simptome au fost non-epileptice. Poate fi necesară monitorizarea electrocardiografică de tip Holter dacă aritmia nu este surpinsă şi diagnosticată la examenele clinice obişnuite.
3. *Migrena* este, ca şi epilepsia, o afecţiune cronică cu manifestări clinice variate. În ambele cazuri pot apărea deficite neurologice episodice, uneori însoţite de cefalee sau simptome vegetative. Mai mult, cele două afecţiuni prezintă un risc ridicat de comorbiditate (prezenţa uneia dintre boli creşte de cel puţin două ori riscul de a o dezvolta şi pe cealaltă[157]). La pacienţii tipici, anamneza permite diagnosticul diferenţial. Deficitul focal neurologic se instalează treptat şi durează minute în migrenă, spre deosebire de criza parţială epileptică, în care defictul se instalează brutal şi are durată mai scurtă (de obicei secunde). Pentru cazurile mai dificile poate fi necesar examenul video-encefalografic[158] pentru diferenţierea afecţiunilor.
4. *Accidentul ischemic tranzitor (AIT)* determină un deficit neurologic focal, însă, de asemenea, durata acestuia (minute) este mai lungă decât cea a unei crize. Vârsta înaintată, păstrarea intactă a stării de conştienţă şi dovezile de afectare a aparatului cardiovascular (obţinute prin examene ecografice sau imagistice) pledează pentru boala cerebrovasculară.
5. *Amnezia globală tranzitorie*[159] este o afecţiune mai frecventă la vârstinici, de etiologie neelucidată, caracterizată de instalarea bruscă a amneziei anterograde, pe durata căreia pacienţii sunt dezorientaţi şi pun repetitiv întrebări în legă-

[157] După Lipton et al, 1994.

[158] Tehnică prin care se examinează comportamentul pacienţilor şi traseul electroencefalografic simultan. Astfel, modificările comportamentale pot fi corelate cu cele electrice, ceea ce este util pentru diagnosticul epilepsiei şi localizarea focarului epileptic.

[159] Un review recent, însoţit de studiul a 142 de cazuri este cel al lui Quinette et al, 2006.

tură cu ceea ce întâmplă, locul unde se află, motivele pentru care fac ceea ce fac etc. În afară de amnezie şi de dezorientare, nu apar alte semne neurologice, iar episodul amnestic durează de la minute la ore, cu remiterea ulterioară a tulburării de achiziţie mnestică.

6. *Mioclonii*le pot apărea în multe instanţe patologice, nu numai în epilepsie şi pot avea origine spinală, subcorticală sau corticală. Mioclonii simptomatice apar, spre exemplu, în encefalopatiile metabolice (insuficenţa hepatică, renală, respiratorie), hipoglicemie, hipoxie cerebrală. De asemenea, unele boli neurodegerative pot include în tabloul clinic mioclonii (boala Alzheimer, boala Huntington, degenerarea corticobazală).
7. *Ticurile* sunt mişcări involuntare, rapide, neregulate care uneori întrerup mişcările voluntare normale. În cazul ticurilor, starea de conştienţă nu este niciodată afectată, au durată mai scurtă decât o criză motorie focală şi sunt stereotipe (se repetă aceeaşi mişcare la diferite intervale). În plus, ticurile pot fi controlate voluntar, la cererea examinatorului, pentru perioade scurte de timp, ceea ce evident nu este posibil în criza motorie.
8. *Hemispasmul facial* se caracterizează prin contracţii clonice neregulate ale musculaturii faciale de o parte şi este determinat de obicei un conflict vasculo-nervos (între artera bazilară cu traiect tortuos şi nervul facial), dar poate fi şi un semn al tumorilor cerebrale. Deşi evoluează cu paroxisme, contracţiile în acest caz sunt cvasicontinue, spre deosebire de criza simplă motorie care are o durată limitată. În plus, elecroencefalograma în cazul hemispasmului facial nu este modificată.
9. *Tulburarea de comportament asociată somnului REM* se poate lua uneori în discuţia diagnosticului diferenţial al crizelor epileptice nocturne (morfeice) – care apar în perioada de somn, în special în perioadele de adormire sau trezire. Diagnosticul diferenţial în acest caz se bazează pe înregistrare video-electroencefalografică sau pe polisomnografie.
10. *Narcolepsia* are drept criterii de diagnostic atacurile diurne de somn, pierderea bruscă a tonusului muscular în context emoţional (*cataplexie*), paralizie de somn[160] şi halucinaţiile

[160] Termenul de „paralizie de somn" se referă la abolirea bruscă şi de scurtă durată a mişcărilor voluntare în perioadele de adormire sau, mai rar, la trezire.

hipnagogice[161]. Dacă se urmăresc aceste criterii, atacurile narcolepsiei nu sunt confundate cu crizele epileptice.

11. *Crizele psihogene* sunt frecvente şi reprezintă o problemă reală a diagnosticului diferenţial, acesta neputând fi uneori tranşat fără observarea directă a crizei de către neurologul cu experienţă sau fără înregistrarea video-elecetroencefalografică în timpul crizei. Problema diagnosticului devine uneori şi mai complicată în contextul în care există pacienţi epileptici care prezintă şi crize psihogene (şi de altfel tulburările psihice sunt frecvente la epileptici, mai ales la cei cu o evoluţie îndelungată a bolii).

Pe lângă acest tip de evenimente paroxistice care nu au o natură epileptică, există şi afecţiuni non-neurologice care pot determina o singură criză sau seri de crize epileptice însă cu un caracter tranzitor. Acestea sunt encefalopatiile metabolice (hepatică, renală), bolile febrile în general, neuroinfecţiile, afecţiunile care determină hipoglicemie sau hiponatriemie, porfiriile, intoxicaţii (monoxid de carbon, insecticide), consumul de alcool, amfetamine, cocaină, cât şi întreruperea consumului de asemenea substanţe, consumul cronic de medicamente cum ar fi aminofilina sau fenotiazinele.

Clasificarea epilepsiilor şi a sindroamelor epileptice se face în funcţie de istoric, manifestări clinice (tipul crizelor), etiologie (când se identifică o afecţiune cauzală), aspectul electroencefalografic, imageria cerebrală, vârsta debutului şi prognostic. Diagnosticul sindromului epileptic şi definirea tipurilor de crize epileptice sunt necesare pentru alegerea tratamentului optim cu antiepileptice, cât şi pentru selecţia pacienţilor care se pretează la tratamentul chirurgical. Clasificarea internaţională actuală a epilepsiilor, ca şi clasificarea crizelor epileptice, a fost elaborată în 1989 de către Liga Internaţională Împotriva Epilepsiei[162]. Trebuie făcută diferenţa între temenul de *criză epileptică* şi cel de *epilepsie* în felul următor: criza epileptică este un simptom, epilepsia este boala. Epilepsia la un anume individ se poate manifesta prin mai multe tipuri de crize epileptice, aşa cum un anume tip de crize poate apărea în mai multe tipuri de epilepsie[163].

---

[161] Acestea pot însoţi sau preceda paraliziile de somn şi pot fi vizuale, auditorii, vestibulare, somatice. Termenul de *hipnagogic* desemnează asocierea cu perioada de iniţiere a somnului, de adormire.

[162] International League Against Epilepsy, http://www.ilae-epilepsy.org/.

[163] Să luăm un alt exemplu similar din neurologie, pentru a clarifica problema. Să înlocuim criza epileptică cu deficitul motor (un alt simptom) şi epilepsia cu accidentul vascular cerebral (o altă boală). Deficit motor apare în unele tipuri de accidente vasculare, dar şi în

Epilepsiile se împart mai întâi în două mari clase: *parțiale* și *generalizate* (ca și crizele epileptice).

În **epilepsiile parțiale (focale sau cu lateralizare),** toate crizele debutează prin activarea unui focar epileptic, chiar dacă acestea se pot generaliza eventual secundar, la nivelul ambelor emisfere. Manifestările clinice ale crizei depind în acest caz de localizarea focarului epileptic. Examinarea electroencefalografică decelează descărcări asimetrice, de la nivelul focarului, cel puțin în condițiile surprinderii crizei de la debut (uneori însă chiar și intercritic[164]). După aceea, epilepsia parțială se subîmparte în idiopatică, simptomatică sau criptogenică.

Epilepsiile parțiale idiopatice sunt rare, probabil au un determinism genetic, apar mai ales la copii. Nu se poate pune în evidență vreo anomalie cerebrală, copiii sunt dezvoltați normal, au adesea antecendente familiale de epilepsie. Aceste epilepsii răspund de obicei bine la tratament și majoritatea cazurilor se vindecă spontan prin înaintarea în vârstă. Exemple din această categorie sunt:

- *epilepsia parțială benignă cu vârfuri centroteporale* (epilepsia rolandică benignă), care debutează între 3 și 13 ani, mai ales cu crize nocturne, electroencefalografic se evidențiază unde ascuțite de amplitudine mare în zona centro-temporală, cu prognostic bun (se vindecă la intrarea în pubertate);
- *epilepsia benignă a copilului cu paroxisme occipitale* este rară, crizele sunt diurne, debutul este cu simptome vizuale urmate de criză parțială complexă și cefalee, electroencefalografic se decelează descărcări vârf-undă în regiunea occipitală, prognosticul este ceva mai rezervat decât în cazul epilepsiei rolandice, dar de obicei survine vindecarea în jurul vârstei de 20 de ani.

Epilepsiile parțiale simptomatice reprezintă cea mai frecventă formă de epilepsie a adultului, etiologiile frecvente fiind boala cerebro-vasculară, tumorile cerebrale, neuroinfecțiile, traumatismele cranio-cerebrale, anomaliile cerebrale congenitale, bolile neurodegenerative. Acestea se clasifică, în continuare, în funcție

---

(Nota 163 – continuare)
alte boli, spre exemplu în scleroza multiplă sau tumorile cerebrale. În egală măsură, accidentul vascular cerebral se poate exprima clinic prin deficit motor, dar nu este obligatoriu, putând avea cu totul alte simptome, cum ar fi tulburarea de sensibilitate, diplopia sau ataxia.

[164] Termenul de „intercritic" se referă la perioadele din afara crizelor epileptice. Cel de „postcritic" se referă la perioada imediat următoare crizei epileptice.

de topografia focarului în frontale, temporale, parietale, occipitale. Dintre epilepsiile lobare, *epilepsia temporală* este cea mai frecventă. Aceasta poate debuta în copilărie sau la vârsta adultă, clinic apar crize parţiale simple şi complexe, caracterizate de halucinaţii olfactivo-gustative sau auditive, tulburare de limbaj, déjà-vu şi jamais-vu, automatisme oroalimentare (mestecat), simptome vegetative (senzaţie de „gol în stomac", hiperemie, midriază), sindrom confuzional postcritic. Adesea există, înainte de debutul crizei o senzaţie specifică la nivel epigastric, cu ascensiune *(aură).*

Epilepsiile parţiale criptogenice se întâlnesc la adulţi şi vârstnici, sunt similare ca manifestări clinice celor simptomatice, inclusiv prin caracterele lobare, însă nu se poate identifica o cauză declanşatoare a bolii.

În **epilepsiile generalizate,** toate tipurile de crize din tabloul clinic sunt generalizate, iar descărcările neuronale de la nivel cortical sunt de la început bilaterale, ceea ce se poate evidenţia prin examen electroencefalografic (apar descărcări de vârfuri[165] sau vârf-undă la nivelul ambelor emisfere, simetric şi sincron). În mod similar epilepsiilor parţiale, şi epilepsiile generalizate se împart în idiopatice, simptomatice şi criptogenice.

Epilepsia generalizată idiopatică se manifestă de obicei prin crize diurne, tonico-clonice, mioclonice sau de tip absenţă. Imageria cerebrală nu pune în evidenţă nici o anomalie, electorencefalograma este adesea normală intercritic, în timpul crizei evidenţiind descărcări în toate derivaţiile de polivârfuri şi vârf-undă, cu frecvenţă rapidă (de 3 Hz sau mai mare). Sunt diverse forme legate de vârsta de debut, dintre care menţionăm:

- *epilepsia de tip absenţă a copilului*[166], care debutează la vârsta şcolară (între 3 şi 9 ani), mai frecvent la fete, crizele sunt absenţe cu durată scurtă (maximum 1 minut), cu început şi sfârşit brusc, cu mioclonii palpebrale şi alterarea conştienţei, electroencefalograma evidenţiază descărcări simetrice vârf-undă lente cu 3 Hz, pot ajunge la o frecvenţă impresionantă (100/zi sau mai mult), crizele pot fi provocate de hiperventilaţie, prognosticul este în general bun, absenţele dispărând până la vârsta adultă;
- *epilepsia mioclonică juvenilă* debutează la pubertate, iar clinic este definită prin crizele de mioclonii rapide bilaterale,

[165] Înregistrearea unui „vârf" la examenul electroencefalografic corespunde descărcării sincrone a unei populaţii neuronale.
[166] În clasificările mai vechi erau denumite „petit mal".

simetrice, predominant la membrele superioare, fără pierderea stării de conştienţă, care apar mai des la trezirea din somn, cu fotosensibilitate[167], asociază adesea şi crize tonico-clonice generalizate şi, mai rar, crize de tip absenţă, electroencefalografic apar descărcări de tip vârf-undă rapide bilaterale, uneori şi intercritic şi fără o corelaţie perfectă cu descărcările mioclonice, vindecarea spontană este o raritate, crizele mioclonice răspunzând însă în majoritatea cazurilor la tratament.

Epilepsia generalizată criptogenică cuprinde sindroame epileptice rare, cu debut tipic la anumite vârste. Dintre acestea, menţionăm:

- *sindromul West* (spasmul infantil) care debutează la sugar (între 4 şi 8 luni), mai frecvent la băieţi, caracterizat clinic prin *spasme* în flexie, cu afectarea musculaturii cervicale, a trunchiului şi membrelor, uneori aceste spasme survenind în serii, prin *hipsaritmie*, tulburare evidenţiabilă electroencefalografic şi caracterizată prin unde lente, ample, ascuţite, dezorganizate şi retard psihomotor, cu prognostic sever, în timp se transformă în alte tipuri de epilepsie (de exemplu în sindrom Lennox-Gastaut) şi este o epilepsie rezistentă la tratament;
- *sindromul Lennox-Gastaut* care debutează la copil, între 1 şi 8 ani, clinic caracterizat prin crize epileptice de multiple tipuri (crize tonice axiale, crize atone), unele cu pierderea stării de conştienţă, cu risc mare de status epileptic, electroencefalografic cu descărcări vârf-undă lente (1-2,5 Hz) bilateral generalizat, dar şi cu salve de descărcări rapide (până la 10 Hz), retard psiho-motor, prognostic rezervat, de asemenea, este o epilepsie rezistentă la tratament, există şi variante ale sindromului cu tulburare de migrare neuronală.

Epilepsia generalizată simptomatică debutează de obicei în copilărie, caracterizată clinic prin crize de mai multe tipuri (mioclonice, tonice, atone), apare în contextul unor encefalopatii infantile, malformaţii cerebrale sau boli metabolice genetice, electroencefalograma demonstrează descărcări biemisferice, simetrice sau nu.

[167] Crizele pot fi declanşate de stimularea luminoasă intermitentă, dar şi de privitul televizorului într-o cameră întunecată, lucrul la calculator, strălucirile luminii soarelui, stroboscop în discoteci etc. Există şi o formă de epilepsie fotosensibilă pură, în care crizele sunt declanşate numai de astfel de stimuli.

Ca o categorie aparte de epilepsii, pe lângă cele parţiale şi cele generalizate, sunt cele cu *caracter nedeterminat*. Dintre acestea, o formă rară este *sindromul Landau-Kleffner* (afazia epileptică dobândită), care debutează în copilărie, după achiziţionarea limbajului apărând afazia şi tulburările de comportament (dar fără afectarea capacităţii intelectuale). Pe elecetroencefalogramă apar descărcări de vârfuri şi vârf-undă de la nivelul mai multor focare, crizele epileptice sunt variate ca aspect, apar la majoritatea pacienţilor, dar nu sunt obligatorii pentru diagnostic şi dispar de obicei după 15 ani. Deşi creşterea în vârstă aduce o ameliorare, mulţi pacienţi rămân cu sechele de limbaj şi tulburări de comportament. Pe perioada în care crizele epileptice sunt prezente, acestea sunt în general rezistente la tratamentul cu antiepileptice, corticoterapia fiind în acest caz mai eficace. Această formă de epilepsie are un risc crescut de a dezvolta status epileptic.

Criza epileptică tonico-clonică generalizată[168] începe uneori cu o *fază prodromală*, caracterizată de semne variate, dar care sunt în general constante la fiecare bolnav (mioclonii, parestezii, fosfene, cefalee, ameţeli, anxietate, greaţă, poliurie etc.) şi care este importantă ca semnal de avertizare. Faza prodromală apare de obicei cu ore sau zile înaintea declanşării crizei. Majoritatea pacienţilor cu crize tonico-clonice generalizate nu prezintă însă această fază prodromală, pierderea conştienţei survenind brusc, fără avertizare.

Aura, care este expresia clinică a primelor descărcări neuronale anormale, precede cu secunde sau minute criza generalizată, putând consta în fenomene motorii (mioclonii), senzitive (parestezii), senzoriale (halucinaţii vizuale, olfactive, gustative etc.), vegetative (senzaţie de căldură epigastrică ascendentă, dispnee, tahicardie, hiperemeie facială etc.) sau psihice (anxietate, *déjà vu*, „stare de vis"). Aura este prezentă numai la jumătate dintre pacienţii cu crize tonico-clonice generalizate şi are o valoare semiologică importantă pentru localizarea focarului epileptic (poate fi privită ca o criză parţială simplă). Pacienţii care fac crize cu aură au astfel epilepsie parţială cu generalizare secundară şi nu epilepsie generalizată.

Debutul atacului epileptic propriu-zis şi pierderea conştienţei se produc odată cu apariţia *fazei tonice*, în care bolnavul ţipă[169],

[168] Alte denumiri ale acestui tip de criză sunt criza majoră, marele acces epileptic, grand mal.

[169] Ţipătul apare prin contracţia bruscă a muşchilor expiratori şi glotici şi spasm laringian.

cade brusc, prezentând o contractură generalizată întâi în flexie şi apoi imediat în extensie, prezintă apnee care duce la cianoză, devine tahicardic şi tensiunea arterială creşte. Pacientul are ochii deschişi, iar globii oculari sunt imobili, în axe paralele şi de obicei privind forţat în sus; apare midriază cu reflex fotomotor abolit. Deşi se contractă susţinut şi detrusorul vezical şi musculatura abdominală, incontinenţa nu survine de obicei în această fază din cauza contracţiei simultane şi la nivelul sfincterelor. Faza tonică durează 10-30 de secunde, este caracterizată electric prin vârfuri cu amplitudine crescândă cu frecvenţă de până la 10 Hz, şi este urmată de *faza clonică*. Aceasta apare prin alternanţă de contracţie cu relaxare a grupelor musculare, cu spasme repetate, violente, ale muşchilor flexori, acompaniate şi de mioză şi midriază succedându-se intermitent. În timp, perioadele atone devin din ce în ce mai lungi, până la ultima contracţie musculară. Pacientul continuă să fie apneic în această perioadă şi devine incontinent prin relaxarea sfincterelor în perioadele de atonie. Durata fazei clonice este de 40-60 de secunde (criza cu ambele faze durează astfel cu totul 1-2 minute).

În timpul crizei mai apar *hipersalivaţia* (de aceea în popor se spune că pacientul „face spume la gură") şi relativ frecvent *muşcarea limbii* (specifică pentru criza epileptică este muşcarea limbii pe suprafaţa laterală, muşcarea pe suprafaţa superioară apărând şi în sincopă sau pierderea stării de conştienţă de alte cauze).

Faza postcritică se caracterizează printr-o stare de comă profundă, simetrică, cu hipotonie, fără redoare de ceafă şi cu durată variabilă. Aceasta este urmată de reluarea progresivă a stării de conştienţă, trecând prin stupor şi somn profund şi pacienţii pot prezenta la trezire confuzie, automatisme, cefalee şi dureri musculare. Pacienţii cu crize generalizate prezintă întotdeauna amnezia crizei.

Status epilepticus[170] reprezintă o condiţie gravă, care ameninţă viaţa pacienţilor, în care creierul este supus descărcărilor epileptice în mod continuu. Tradiţional este definit ca o criză epileptică sau o serie de crize între care pacientul nu îşi redobândeşte starea de conştienţă cu o durată de minimum 30 de minute. Mulţi specialişti în domeniu consideră însă că după o criză cu durată de 5 minute, probabilitatea de autolimitare a acesteia este scăzută

[170] Denumit şi starea de rău epileptic sau de crize subintrante.

şi, în plus, se declanşează, prin fenomenul de excitotoxicitate[171], moartea neuronală. Termenul de status epilepticus se poate referi la persitenţa oricărui tip de criză epileptică. Astfel poate fi generalizat sau parţial, convulsivant sau neconvulsivant. *Statusul neconvulsivant* (de exemplu statusul epileptic de tip absenţă) este subdiagnosticat şi în diagnosticul şi tratamentul său este foarte importantă monitorizarea eletroencefalografică. *Statusul parţial* poate dura ore, zile sau săptămâni şi se întâlneşte în aşa-numita *epilepsie parţială continuă*, caracterizată prin crize motorii focale mioclonice sau de tipul marşului jacksonian[172], care are drept cauză tumorile cerebrale sau boala cerebrovasculară la adulţi şi encefalitele la copii şi prezintă o rezistenţă importantă la tratament. *Statusul generalizat convulsivant* se caraterizează clasic prin comă, convulsii şi hipertermie. Din cauza eliberării crescute de catecolamine, mai apar hipertensiune, tahicardie, aritmii cardiace şi hiperglicemie, iar acidoza lactică este rezultatul contracţiilor musculare repetate şi prelungite. Faza tonică este predominantă faţă de faza clonică, uneori pacientul rămânând ore în contracţie tonică. Apneea repetată duce la anoxie, care agravează în plus suferinţa cerebrală. Rata mortalităţii în acest tip de status este global de 20%.

Investigaţiile paraclinice în epilepsie. Aşa cum deja am menţionat, pentru diagnosticul epilepsiei sunt foarte importante anamneza şi examenul clinic. Primul pas diagnostic se referă la caracterul crizei pacientului. Când criza a fost într-adevăr epileptică, două sunt investigaţiile care trebuie efectuate obligatoriu: o explorare de imagerie cerebrală (tomografie sau, de preferinţă, rezonanţă magnetică) şi electroencefalograma.

Imageria cerebrală are rostul de a detecta modificări structurale la nivelul creierului care pot determina criza de epilepsie. În cazul în care după criză şi faza postritică examenul clinic neurologic nu detectează semne patologice, iar pacientul nu prezintă nici un fel de acuze, trebuie aleasă imageria prin rezonanţă magnetică (IRM), întrucât poate detecta modificări structurale de mai mare finete

[171] În timpul crizei epileptice se eliberează cantităţi mari de neurotransmiţători excitatori (glutamat, aspartat), care, în exces, pot declansa moartea neuronală prin influxul crescut de calciu intracelular şi activarea unor proteaze care distrug structurile celulare (calpaine, caspaze).

[172] Crizele jacksoniene, marşul jacksonian sau jacksonismele sunt crize parţiale simple caracterizate prin simptome care încep într-o regiune a corpului şi apoi se extind, din aproape în aproape, către alte regiuni, odată cu extinderea descărcărilor electrice corticale (de aici denumirea de marş = simptomele se deplasează). Sunt denumite astfel după numele neurologului englez John Hughlings Jackson, care le-a descris în 1863.

decât tomografia computerizată. În unele cazuri poate deveni utilă şi investigarea prin SPECT, PET[173] sau IRM funcţional[174], având în vedere că focarul epileptic este hipermetabolic înaintea şi în timpul crizei şi hipometabolic postcritic şi intercrtitic, mai ales în cazurile de epilepsie parţială rezistentă la tratamentul medicamentos la care se pune problema tratamentului chirurgical. Cel mai adesea însă imageria cerebrală pune în evidenţă anomalii congenitale (cum ar fi tulburarea de migrare neuronală) sau tumori, sechele vasculare, traumatice sau în urma neuroinfecţiilor, caracterizate de cicatrice gliale tipice.

Electroencefalograma pune în evidenţă modificări specifice în diferite tipuri de epilepsie şi astfel este utilă atât pentru diagnosticul crizei, cât şi pentru cel al formei de epilepsie. Descărcările epileptiforme intercritice apar în aproximativ 70% dintre cazuri, acestea confirmând diagnosticul şi fiind importante şi pentru stabilirea prognosticului afecţiunii. Restul pacienţilor au un traseu electric normal între crize, în acest caz încercându-se reproducerea crizei (prin stimulare luminoasă intermitentă, hiperventilaţie, privare de somn). Este foarte important de reţinut că un traseu normal *nu exclude* diagnosticul de epilepsie, în timp ce un traseu patologic, epileptiform, susţine diagnosticul. Electroencefalograma se poate efectua în starea de veghe şi în timpul somnului (aşa cum am mai menţionat, în unele sindroame epileptice există un risc mai mare de a face crize la adormire sau la trezirea din somn). *Video-encefalograma* oferă posibilitatea tranşării diagnosticului în cazul crizelor cu alterarea stării de conştienţă între crize epileptice, respectiv nonepileptice. În cazul celor epileptice, criza clinică obiectivată în înregistrarea video trebuie să fie simultană cu modificările epileptiforme ale traseului electric. Tehnica este utilă şi în obiectivarea tipurilor de crize epileptice şi a diagnosticului sindromului epileptic în cauză (uneori anamneza nu reuşeşte să edifice medicul neurolog asupra tipului de crize).

---

[173] SPECT = single photon emission computed tomography (tomografia computerizată cu emisie de fotoni), PET = positron emission tomography (tomografia cu emisie de pozitroni).

[174] Imageria prin rezonanţă magnetică funcţională este o tehnică neinvazivă dezvoltată relativ recent, care se bazează pe detectarea creşterii fluxului sangvin în ariile cerebrale cu activitate neuronală intensă. În aceste arii apare o cantitate redusă de deoxihemoglobină, întrucât creşterea fluxului este mai mare decât creşterea extracţiei oxigenului de la nivelul hematiilor. Deoxihemoglobina este o substanţă paramagnetică şi variaţiile concentraţiei acesteia în ţesutul cerebral pot fi detectate în secvenţele T2 cu aparate cu puterea de minimum 1,5 T. Astfel, deoxihemoglobina este folosită ca un agent de contrast natural, cu care pot fi explorate hărţile corticale corespunzătoare fiecărei funcţii (motorie, senzitivă, senzorială, de integrare etc.).

La adultul în stare de veghe, traseul electroencefalografic *normal* este compus din unde α şi β[175], activitatea electrică a celor două emisfere este similară şi simetrică, fără descărcări electrice sau unde lente persistente (la copii şi tineri există până la 20% unde lente, peste acest procent acestea devenind oricum patologice). Elemente *anormale* ale traseului electric sunt: asimetria activităţii celor două emisfere, prezenţa unei arii cerebrale cu activitate diferită (spre exemplu focarul epileptic), descărcările electrice sub formă de vârfuri, vârf-undă lentă, undele lente (persistenţa undelor θ sau prezenţa undelor δ) la adultul în stare de veghe şi absenţa activităţii electrice (în moartea cerebrală).

Pe lângă investigaţiile imagistice şi electrofiziologice, în diagnosticul epilepsiei mai pot fi necesare şi variate analize de laborator. Spre exemplu, puncţia lombară şi analiza lichidului cefalorahidian sunt obligatorii dacă se suspicionează o neuroinfecţie (meningită, encefalită etc.), dozarea glicemiei dacă se ia în discuţie hipoglicemia sau hiperglicemia (ambele pot provoca crize epileptice) în timp ce ionograma poate evidenţia o hiponatriemie (scade pragul convulsivant). Atunci când avem de a face cu o epilepsie simptomatică, trebuie efectuate probele paraclinice şi de laborator care se impun pentru diagnosticul afecţiunii de bază, care a dus la apariţia crizelor epileptice.

Dozarea nivelului seric al *prolactinei* în primele 20 de minute postictal poate servi la diferenţierea unei crize epileptice de una non-epileptică (după criza epileptică nivelul este de minimum 5 ori mai mare decât limita maximă normală). De asemenea, după criza generalizată apare acidoză metabolică (prin creşterea în principal a acidului lactic) şi creşterea nivelului seric al creatinkinazei.

În plus, la pacienţii aflaţi în tratament poate fi necesară determinarea *nivelurilor serice de anticonvulsivante*, pentru optimizarea tratamentului.

Principii de tratament în epilepsie[176]. În momentul de faţă există o multitudine de medicamente folosite în tratamentul

[175] Tipurile de unde sunt: α, cu frecvenţa de 8-12 Hz, care sunt prezente în starea de veghe la adultul cu ochii închişi, β, cu frecvenţa de 13-30 Hz, prezente în starea de veghe când ochii sunt deschişi, θ, cu frecvenţa de 4-7 Hz, prezente la copii şi tineri într-un procent redus în starea de veghe şi la adulţi numai în timpul somnului şi δ, cu frecvenţa de 1-3 Hz, prezente numai în timpul somnului. În general, cu cât ritmul activităţii electrice este mai mare, cu atât undele au o aplitudine mai mică. Prezenţa undelor δ în focar, paroxistic sau în procent mare este patologică. Prezenţa undelor δ (lente, hipervoltate) este net patologică, iar în epilepsie apar tipic cuplate cu vârfuri (aspectul de vârf-undă), atât în timpul crizei, cât şi interictal.

[176] Primul medicament antiepileptic care s-a dovedit eficace a fost bromura de potasiu sau de sodiu; aceasta a fost larg folosită la sfârşitul secolului XIX şi începutul secolului XX.

epilepsiei, de diferite generaţii, fiecare cu avantajele şi dezavantajele lor. *Medicamentul ideal* ar trebui să aibă o eficacitate maximă (să oprească crizele epileptice), să fie uşor de tolerat (să nu aibă efecte adverse, să nu fie toxic), să se absoarbă complet din preparate orale, să nu interacţioneze cu alte medicamente, să aibă un timp de înjumătăţire lung (să poată fi administrat într-o singură priză zilnic), să nu aibă metaboliţi activi, să nu se lege în procent mare de proteinele plasmatice, să nu aibă efecte teratogene şi să aibă un preţ accesibil.

Substanţele anticonvulsivante au multiple *mecanisme de acţiune*, printre care blocarea canalelor de sodiu voltaj-dependente (fenitoină, carbamazepină, oxcarbazepină, lamotrigină, acidul valproic) sau a canalelor de calciu (etosuximidă, acidul valproic, lamotrigină, topiramat), potenţarea activării receptorilor GABA (fenobarbital, benzodiazepine, gabapentină, levetiracetam), inhibarea anhidrazei carbonice (topiramat) sau antagonizarea receptorilor glutamatergici (fenobarbital, topiramat, lamotrigină).

În numai 70% dintre epilepsii crizele sunt complet controlate prin terapie medicamentoasă, în restul cazurilor vorbindu-se despre *epilepsie rezistentă la tratament.*

Primul principiu al terapiei se referă la alegerea situaţiilor în care se decide începerea tratamentului, care de altfel este întotdeauna de lungă durată, în unele situaţii pentru toată viaţa. Astfel, *criza epileptică unică* nu se tratează dacă investigaţiile imagistice şi electrofiziologice nu evidenţiază elemente patologice morfologice sau electrice care să susţină riscul de recurenţă al crizei. Oricum, se recomandă un regim de viaţă cu evitarea factorilor precipitanţi (alcool, cofeină şi alte substanţe excitante, deprivarea de somn, hipoglicemia, stimularea luminoasă intermitentă, etc.). Majoritatea pacienţilor (peste 60%) care se prezintă cu o criză unică la medic nu o repetă niciodată. De aceea, aceştia trebuie ţinuţi sub observaţie şi tratamentul început numai în cazul recurenţelor.

Al doilea principiu de tratament important este acela al *monoterapiei.* În cazul utilizării mai multor medicamente se sumează efectele adverse, apar interacţiunile medicamentoase (multe antiepileptice sunt inductoare ale enzimelor hepatice, crescând astfel metabolizarea drogurilor administrate concomitent) şi, evident, preţul tratamentului. Monoterapia se începe cu doza minimă cunoscută drept eficace, aceasta creşte până la controlul crizelor sau până la apariţia efectelor adverse. În situaţia în care crizele nu sunt controlate după un an de tratament cu medicamentul antiepileptic

ales şi folosit în doze maxime admise, se încearcă monoterapie cu un alt medicament şi numai dacă nici în acest caz nu se atinge obiectivul terapeutic se pot face asocieri de antiepileptice. Dacă crizele continuă, se ia în considerare tratamentul chirurgical. Trebuie ştiut faptul că dacă o monoterapie corect aleasă şi administrată nu reuşeşte controlul crizelor, şansa ca acestea să fie controlate cu dublă sau chiar triplă terapie sunt foarte mici.

Studiile clinice efectuate cu medicamentele antiepileptice urmăresc comparativ eficacitatea şi tolerarea acestora în diferite forme de epilepsie. Astfel, în *epilepsia generalizată de tip absenţă*, sunt de preferat etosuximida sau acidul valproic (carbamazepina poate chiar agrava absenţele). În *epilepsia generalizată tonico-clonică* pot fi folosite în primul rând acidul valproic, dar şi carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina sau topiramatul, iar în *epilepsia generalizată mioclonică,* cel mai eficace este acidul valproic. În *epilepsiile parţiale* se consideră ca medicament de primă linie carbamazepina, însă pot fi folosite în funcţie de particularităţile pacienţilor şi oxcarbazepina, lamotrigina, acidul valproic sau topiramatul. În sindroamele epileptice cu determinism genetic este de ştiut că acidul valproic este o alegere potrivită în majoritatea cazurilor, cu excepţia sindromului West, care are ca primă sancţiune terapeutică administrarea de ACTH. Fenitoina, deşi are o eficacitate bună în multe tipuri de crize, este din ce în ce mai puţin folosită în ultima vreme din cauza efectelor adverse foarte importante (tremor, nistagmus, tulburări de acuitate vizuală, ataxie, epigastralgii, icter, anemie megaloblastică, hiperplazia gingiilor), iar fenobarbitalul nu mai este practic indicat decât în tratamentul statusului epileptic, din cauza riscului de dependenţă şi a efectelor negative asupra neuroplasticităţii asociate cu administrarea cronică.

Există categorii speciale de pacienţi epileptici la care tratamentul trebuie adaptat particularităţilor acestora. Astfel, la *nou-născuţi* şi copii mici, dozele se calculează pe kilogram corp, având în vedere că tind să metabolizeze substanţele cu o viteză mai mare decât adulţii. *Femeile* la vârsta fertilă care doresc să obţină o sarcină trebuie să aleagă medicamente cu efecte teratogene minime (de exemplu, lamotrigina) şi să îşi administreze acid folic 1 mg/zi pentru a evita malformaţiile de tub neural. În plus, trebuie ţinut cont că antiepilepticele pot scădea eficienţa anticoncepţionalelor orale, prin efectul inductor enzimatic. *Bătrânii* prezintă în general o rată mai scăzută de metabolizare şi sunt subiecţii comorbidităţilor, astfel încât trebuie controlate cu atenţie interacţiunile medicamentoase.

În plus în acest grup populaţional trebuie evitate antiepilepticele care pot induce tulburare cognitivă (cum este topiramatul).

În general se poate tenta *întreruperea tratamentului antiepileptic* în condiţiile în care pacientul nu a mai prezentat nici o criză, timp de 2 ani, iar examinarea electroencefalografică nu relevă o activitate electrică patologică. În acest caz întreruperea se efectuează prin diminuarea lent progresivă a dozelor de anticonvulsivant. Rata recăderilor la întreruperea tratamentului, în condiţiile efectuării corecte a acesteia, este de 50% la adulţi şi 25% la copii.

Tratamentul statusului epileptic. Primele manevre înainte de ajungerea la spital constau în eliberarea căilor respiratorii şi protejarea pacientului de traumatisme. Se administrează *diazepam* intravenos (1 fiolă 10 mg/2 ml, lent, dizolvat în 10 ml de glucoză 5%) sau intrarectal (gel, 1 tub cu 10 mg/2,5 ml).

La spital se monitorizează pacientul din punct de vedere cardiac şi hemodinamic şi se susţin funcţiile vitale, se administrează oxigen pe mască (perioadele de apnee prelungită pot duce la anoxie cererbală), se efectuează analize biochimice uzuale pentru a detecta eventualii factori declanşatori ai crizei şi dacă pacientul este în tratament cu antiepileptice se dozează nivelurile serice ale acestora. Dacă apare stopul respirator, pacientul este intubat orotraheal şi este ventilat mecanic.

Terapia medicamentoasă începe cu *lorazepam* injectabil intravenos (4 mg lent, dizolvat în 10 ml glucoză) sau, în cazul în care nu există, diazepam intravenos, aşa cum a fost descris mai devreme. Se poate repeta doza de lorazepam sau de diazepam la 15 minute, dar nu trebuie depăşite în general trei asemenea administrări în 8 ore.

Dacă această primă intervenţie nu cupează criza, se începe administrarea de *fenitoină* în doză de încărcare de 20 mg/kgc (Phenhydan, flacoane de 50 ml cu soluţie perfuzabilă 15 mg/ml sau fiole injectabile de 5 ml cu 50 mg/ml). Nu trebuie administrată în cantităţi mai mari de 50 mg/minut, din cauză că poate precipita apariţia hipotensiunii şi aritmiilor cardiace. Dacă statusul epileptic persistă se poate mări încărcarea până la 30 mg/kgc. Mai poate fi folosit alternativ *acidul valproic* în formă injectabilă, cu încărcare la 30 mg/kgc şi un ritm de administrare de până la 6 mg/kgc/minut. *Fenobarbitalul* este o altă variantă terapeutică, poate fi administrat intravenos sau intramuscular în doze de 15-20 mg/kgc, cu un ritm maxim de 100 mg/minut (e necesară atenţie maximă la

tipul de preparat, administrarea soluţiei uleioase destinată uzului intramuscular pe cale intravenoasă poate duce la o catastrofă iatrogenă). O altă precauţie este legată de administrarea intramusculară a fenobarbitalului, injectarea în proximitatea unui nerv periferic putând duce la un deficit neurologic permanent. Mai rar sunt folosite midazolamul, propofolul, lidocaina.

În cazul în care, în ciuda administrării corecte a medicaţiei, statusul epileptic continuă, este necesară curarizarea pacientului, cu ventilaţie mecanică, monitorizare electroencefalografică şi supraveghere în secţia de terapie intensivă.

BOLILE CEREBROVASCULARE
NOŢIUNI DE ANATOMIE A VASCULARIZAŢIEI CEREBRALE

Accidentele vasculare cerebrale (AVC) reprezintă a 3-a cauză de morbiditate şi mortalitate în Europa şi S.U.A. (după boala cardiacă ischemică şi cancer), iar în România, conform statisticilor O.M.S., se situează pe primul loc, atât în ceea ce priveşte mortalitatea, cât şi invaliditatea majoră.

Primul pas în a înţelege fiziopatologia AVC este familiarizarea cu sistemul vascular cerebral.

Vascularizaţia creierului are două surse majore: sistemul carotidian (două artere carotide) şi sistemul vertebro-bazilar (două artere vertebrale care fuzionează şi formează trunchiul bazilar). Creierul primeşte aproximativ 20% din debitul cardiac[177] şi funcţiile cerebrale normale depind de aportul fiziologic de oxigen şi substanţe nutritive, care se poate realiza numai în condiţiile unui flux sangvin cerebral adecvat. Sistemul carotidian este responsabil de vascularizaţia celor 3/5 anterioare ale encefalului (integral lobii frontali şi parietali şi parţial lobii temporali), iar cel vertebro-bazilar de vascularizaţia celor 2/5 posterioare (lobii temporali în profunzime, lobii occipitali, trunchiul cerebral şi cerebelul). Arterele carotide şi vertebrale se găsesc în spaţiul subarahnoidian, iar ramurile acestora formează un sistem anastomotic la nivelul suprafeţei inferioare a encefalului denumit *poligonul arterial al lui Willis*[178]

[177] Deşi creierul cântăreşte numai 2% din greutatea corpului, primeşte 20% din debitul cardiac.

[178] Thomas Willis (1621-1675), medic, anatomist şi fiziolog englez, profesor de filozofie naturală din Oxford, a studiat anatomia sistemului nervos central, inclusiv vascularizaţia creierului, descoperind sistemul anastomotic de la baza creierului care îi poartă numele.

(circulus arteriosus, figura 17). La nivelul poligonului Willis, cele două artere cerebrale anterioare sunt conectate prin artera comunicantă anterioară, iar cele două artere cerebrale posterioare sunt anastomozate cu sistemul carotidelor interne prin cele două artere comunicante posterioare. Acest sistem anastomotic constituie o rezervă funcţională, protejând ţesutul cerebral în situaţiile în care apar ocluzii sau stenoze ale vaselor cerebrale.

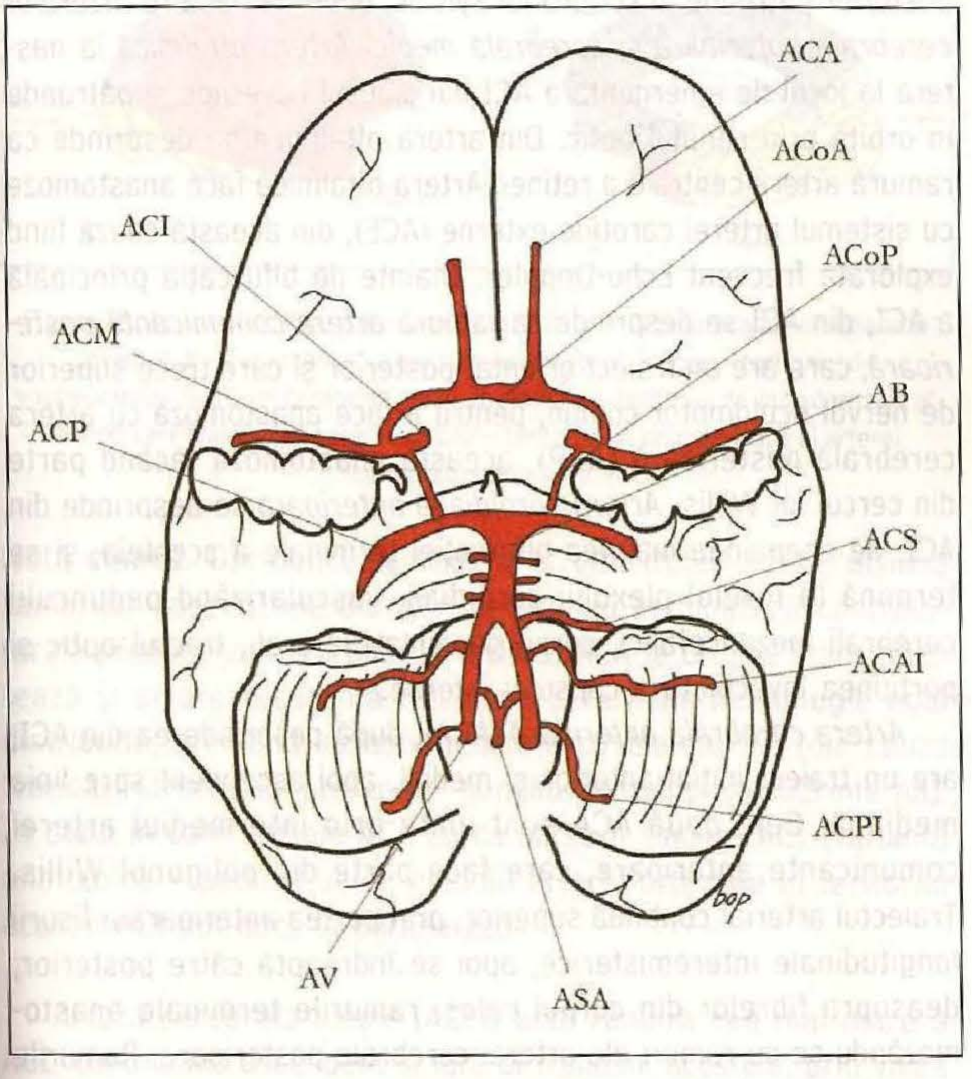

Figura 17. Poligonul arterial al lui Willis – reprezentare schematică. ACA – artera cerebrală anterioară (pereche), ACoA – artera comunicantă anterioară (unică), ACI – artera carotida internă (pereche), ACM – artera cerebrală medie (pereche), ACoP – artera comunicantă posterioară (pereche), ACP – artera cerebrală posterioară (pereche), AB – artera bazilară (unică), ACS – artera cerebeloasă superioară (pereche), ACAI – artera cerebeloasă antero-inferioară (pereche), ACPI – artera cerebeloasă postero-inferioară (pereche), AV – artera vertebrală (pereche), ASA – artera spinală anterioară (unică).

Artera carotidă internă

Artera carotidă internă (ACI) este o ramură a arterei carotide comune[179], la rândul ei ramură a aortei[180]. ACI are un traiect ascendent la nivel cervical, trecând prin canalul carotidian al osului temporal, apoi, cu un traiect orizontal, prin sinusul cavernos, pe marginea anterioară a proceselor clinoide, unde perforează dura mater şi pătrunde în spaţiul subarahnoidian. După o angulaţie spre posterior pătrunde în scizura lui Sylvius, unde dă naştere *arterelor cerebrală anterioară* şi *cerebrală medie*. *Artera oftalmică* ia naştere la locul de emergenţă a ACI din sinusul cavernos şi pătrunde în orbită prin canalul optic. Din artera oftalmică se desprinde ca ramură artera centrală a retinei. Artera oftalmică face anastomoze cu sistemul arterei carotide externe (ACE), din această cauză fiind explorată frecvent Echo-Doppler. Înainte de bifurcaţia principală a ACI, din ACI se desprinde ca ramură *artera comunicantă posterioară*, care are un traiect orientat posterior şi care trece superior de nervul oculomotor comun, pentru a face anastomoză cu artera cerebrală posterioară (ACP), această anastomoză făcând parte din cercul lui Willis. *Artera coroidiană anterioară* se desprinde din ACI, de asemenea înaintea bifurcaţiei terminale a acesteia, şi se termină la nivelul plexului coroidian, vascularizând pedunculii cerebrali mezencefalici, corpii geniculaţi laterali, tractul optic şi porţiunea învecinată a capsulei interne.

Artera cerebrală anterioară (ACA), după desprinderea din ACI, are un traiect iniţial anterior şi medial, apoi ascendent spre linia mediană. Cele două ACA sunt unite prin intermediul arterei comunicante anterioare, care face parte din poligonul Willis. Traiectul arterial continuă superior, prin partea anterioară a fisurii longitudinale interemisferice, apoi se îndreaptă către posterior, deasupra fibrelor din corpul calos, ramurile terminale anastomozându-se cu ramuri ale arterei cerebrale posterioare. Ramurile superficiale ale ACA vascularizează aproape toată suprafaţa medială a cortexului cerebral, de la partea orbitală a lobului frontal şi până la nivelul şanţului parieto-occipital cât şi o porţiune de aproximativ 3 cm din partea superioară a suprafeţei laterale (figura

[179] Cealaltă ramură a arterei carotide comune, artera carotidă externă, vascularizează ţesuturile feţei şi scalpului şi realizează un sistem de anastomoze cu ACI care este important pentru patologia cerebrovasculară.

[180] Artera carotidă comună este ramură direct din aortă pe partea stângă şi ramură a arterei nenumite (trunchiul brahiocefalic) pe partea dreaptă.

18). Astfel, la nivelul ariei motorii primare, ACA irigă teritoriul cortical responsabil de motilitatea membrului inferior, trunchiului şi segmentului proximal al membrului superior (contralaterale). Ramurile profunde (perforante)[181] ale ACA trec prin substanţa perforată anterioară şi vascularizează porţiuni din ganglionii bazali (capul nucleului caudat şi putamenul anterior) şi partea antero-inferioară a capsulei interne, prin artera recurentă Heubner.

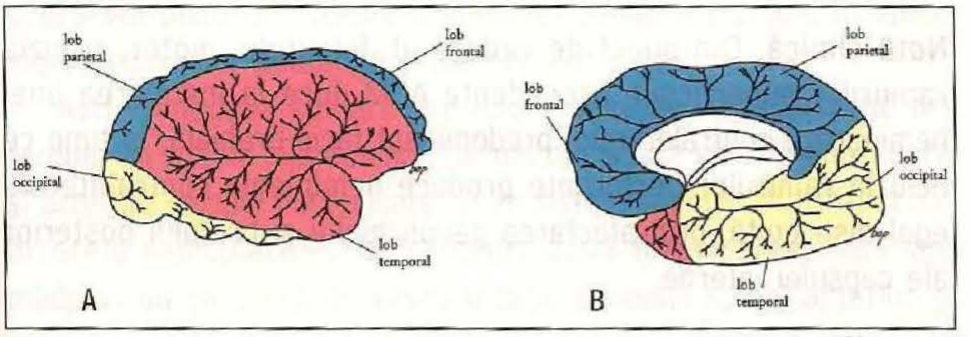

Figura 18. Teritoriile de vascularizaţie cerebrală. A – Faţa laterală a emisferului cerebral. B – Faţa medială a emisferului cerebral. În roşu – teritoriul de vascularizaţie al arterei cerebrale medii. În albastru – teritoriul de vascularizaţie al arterei cerebrale anterioare. În galben – teritoriul de vascularizaţie al arterei cerebrale posterioare.

Notă clinică. Din punct de vedere al deficitului motor, ocluzia ramurilor superficiale ale ACA determină hemipareză contralaterală predominant crurală, dar ocluzia ACA la origine (care afectează şi artera recurentă Heubner) determină hemiplegie egal distribuită, afectând inclusiv hemifaţa contralaterală (din cauza lezionării structurilor profunde – ganglioni bazali şi capsulă internă). În cazul în care ambele ACA au ca sursă o singură ACI (variantă anatomică – pedicul unic), embolii arterio-arteriale în teritoriul acestei ACI pot duce la parapareză.

Artera cerebrală medie (ACM) este ramura cea mai mare a ACI, continuând ascendent şi lateral traiectul acesteia, prin valea lui Sylvius (scizura cerebrală laterală). Ramurile corticale ale ACM vascularizează 2/3 inferioare ale suprafeţelor laterale ale lobilor frontali şi parietali (ramura ascendentă) şi suprafaţa laterală a lobului temporal (ramură descendentă) – figura 18. Teritoriul ACM cuprinde şi aria corticală primară motorie, cu excepţia zonei

[181] Acestea fac parte, împreună cu ramuri de tip similar ale arterei cerebrale medii, dintre asa-numitele *artere lenticulostriate*, care asigură vascularizaţia structurilor cerebrale profunde (ganglionii bazali şi capsula internă).

vascularizată din ACA. De asemenea, ramurile profunde, penetrante[182], trec prin substanţa perforată anterioară, ajungând să irige nucleii caudat şi lentiform, cât şi genunchiul şi braţul posterior al capsulei interne (la acest nivel se găsesc toate fibrele fasciculului piramidal). Embolii de mari dimensiuni de origine cardiacă se opresc de multe ori la originea ACM, producând accidente vasculare de mari dimensiuni şi cu efecte clinice dezastruoase.

Notă clinică. Din punct de vedere al deficitului motor, ocluzia ramurilor superficiale ascendente ACM duce la instalarea unei hemipareze contralaterale, predominant facio-brahială, în timp ce ocluzia ramurilor perforante produce hemiplegie contralaterală egal distribuită, prin afectarea genunchiului şi braţului posterior ale capsulei interne.

Artera vertebrală

Artera vertebrală (AV) este o ramură a arterei subclavii[183], desprinzându-se din porţiunea iniţială a acesteia printr-un traiect în unghi drept şi apoi traversând ascendent găurile apofizelor transverse ale primelor 6 vertebre cervicale. Mai departe, AV pătrunde în craniu prin foramen magnum (marea gaură occipitală) şi se poziţionează pe faţa anterioară a bulbului rahidian, la joncţiunea bulbo-pontină unindu-se cu AV de partea opusă, pentru a forma *trunchiul bazilar* (TB) – figura 17. TB are un traiect ascendent pe faţă ventrală a punţii lui Varolio şi la nivelul pedunculilor cerebrali dă naştere ramurilor sale terminale, care sunt cele două artere cerebrale posterioare.

Din AV se desprind ramuri meningeale, artera spinală posterioară[184], artera spinală anterioară, artera cerebeloasă postero-inferioară şi arterele bulbare.

---

[182] Dintre aceste artere lenticulo-striate se distinge artera „hemoragică" a lui Charcot, care irigă nucleul lenticular şi care a primit această denumire întrucât este frecvent originea hemoragiilor cerebrale la pacienţii hipertensivi.

[183] La rândul său, artera subclavie este ramură a arterei aorte pe partea stângă şi ramură a arterei nenumite (trunchiul brahiocefalic) pe partea dreaptă. O stenoză de grad înalt a arterei subclavii înaintea de originea AV poate determina fenomenul de „furt vascular", care se soldează cu scăderea debitului în sistemul vertebral şi se accentuează cu exerciţiul fizic al membrului superior de partea respectivă. În acest caz, se pot asocia clinic epuizare musculară rapidă a membrului respectiv, durere, vertij, ataxie şi alte semne de ischemie vertebrală.

[184] Artera spinală posterioară se poate desprinde fie direct din artera vertebrală, fie din artera cerebeloasă postero-inferioară.

Artera spinală anterioară este unică şi se formează prin unirea a câte o ramură desprinsă din fiecare AV, având un traiect descendent în poziţie mediană pe faţa anterioară a bulbului rahidian şi a măduvei spinării (se găseşte în fisura mediană anterioară).

Arterele spinale posterioare sunt în număr de două, provenind câte una din AV de fiecare parte, şi au traiect descendent pe suprafaţa postero-laterală a măduvei spinării, trecând în apropierea ramurilor posterioare ale nervilor spinali.

Astfel, măduva spinării are două tipuri de vascularizaţie arterială: un sistem longitudinal, format din artera spinală anterioară şi arterele spinale posterioare, şi un sistem segmentar, format din arterele radiculare[185]. Aproximativ două treimi anterioare ale măduvei au ca sursă de vascularizaţie sistemul spinal anterior şi este de remarcat faptul că nu există anastomoze între sistemele arteriale anterior şi posterior. În plus, arterele spinale nu au un calibru constant, acesta fiind mai mare cervical şi lombar şi mai redus toracal, ceea ce face ca segmentul medular toracal să fie mai susceptibil la ischemie, atât spontan, cât şi în timpul intervenţiilor chirurgicale.

Artera cerebeloasă postero-inferioară (ACPI) este cea mai mare ramură a AV şi irigă vermisul cerebelos (suprafaţă inferioară), nucleii cerebeloşi profunzi[186], suprafaţa inferioară a emisferelor cerebeloase şi regiunea dorso-laterală a bulbului rahidian[187].

Din TB se desprind arterele pontine, artera labirintică, artera cerebeloasă antero-inferioară, artera cerebeloasă superioară şi artera cerebrală posterioară.

Artera labirintică vascularizează urechea internă, având un traiect comun cu nervii facial şi acustico-vestibular prin meatul acustic intern.

Artera cerebeloasă antero-inferioară are ca teritoriu vascular regiunea anterioară şi inferioară a emisferelor cerebeloase şi partea infero-laterală a punţii.

---

[185] Arterele radiculare sunt ramuri din arterele vertebrale la nivel cervical, din arterele intercostale la nivel toracal şi din arterele lombare la nivel lombar.

[186] Vezi capitolul despre cerebel.

[187] Ocluzia ramurilor bulbare ale ACPI duce la apariţia sindromului Wallenberg. Deseori se produce însă numai ocluzia ramurilor cerebeloase ale ACPI, care se manifestă clinic prin ataxie, vertij, nistagmus şi lateropulsie.

Artera cerebeloasă superioară se desprinde din TB înaintea originii arterelor cerebrale posterioare. Se află în raport cu nervul oculomotor comun şi irigă partea superioară a emisferelor cerebeloase şi vermisului, epifiza, nucleii cerebeloşi, pedunculii cerebeloşi superiori şi mijlocii, partea supero-laterală a punţii şi o parte a mezencefalului.

Arterele cerebrale posterioare (ACP) iau naştere prin diviziunea TB şi au un traiect către lateral, în unghi drept faţă de TB, în jurul mezencefalului. La scurtă distanţă de origine se unesc cu arterele comunicante posterioare, închizând astfel sistemul anastomotic al poligonului Willis. Ramurile corticale (superficiale) ale ACP vascularizează suprafeţele medială şi inferioară ale lobului temporal şi lobul occipital (unde se găseşte cortexul vizual). Ramurile profunde perforează substanţa cerebrală şi irigă parţial talamusul, nucleul lenticular, mezencefalul, corpii geniculaţi mediali şi epifiza şi în totalitate hipocampul, nucleul amigdalian, şi diencefalul. *Artera coroidiană posterioară* este o ramură a ACP care irigă plexul coroidian in coarnele inferioare ale ventriculilor laterali şi ventriculului III.

Din porţiunea proximală a ACP se desprind ramuri penetrante, care irigă paramedian mezencefalul, şi ramuri circumferenţiale, care irigă porţiunea antero-laterală mezencefalică.

De asemenea, la nivelul bulbului şi punţii, *ramurile bulbare* şi *pontine* enumerate mai sus sunt tot de tip penetrant (paramediane) şi circumferenţial. Cele circumferenţiale sunt scurte (irigă porţiunea anterioară şi mediolaterală a trunchiului cerebral) şi lungi (irigă regiunea posterioară a trunchiului cerebral).

Sindroame neurovasculare

Ocluzia unei artere cerebrale duce la apariţia unui tablou clinic specific, în funcţie de funcţiile regiunii cerebrale afectate (sindroame topografice vasculare). Tabelul 11 prezintă sindroamele vasculare cele mai importante.

Tabelul 11. Sindroamele topografice vasculare cele mai frecvente

Teritoriul arterial	Semiologie
Artera oftalmică (artera retiniană)	Cecitate monoculară tranzitorie (amaurosis fugax)
Artera cerebrală medie (la origine)	Hemiplegie contralaterală Pareză facială centrală contralaterală Hemihipoestezie contralaterală (inclusiv hemifaţa) Afazie globală (dacă este implicat emisferul dominant) Deviaţie a capului şi globilor oculari către partea leziunii Hemianopsie omonimă contralaterală (prin lezarea căilor vizuale de la nivelul lobului temporal) Neglijarea hemispaţiului contralateral[188](dacă este implicat emisferul non-dominant)
Artera cerebrală medie (ramura ascendentă)	Hemipareză contralaterală, predominant facio-brahială Hemihipoestezie contralaterală (inclusiv hemifaţa) Afazie predominant expresivă (dacă este implicat emisferul dominant) Neglijarea hemispaţiului contralateral (dacă este implicat emisferul non-dominant)
Artera cerebrală medie (ramura descendentă)	Hemianopsie omonimă contralaterală Afazie predominant receptivă (dacă este implicat emisferul dominant) Apraxie de construcţie (dacă este implicat emisferul non-dominant)
Artera cerebrală medie – teritoriul terminal al ramurii ascendente (lobul parietal inferior – girus angular) – emisfer dominant	Sindromul Gerstmann, constând în: agnozie digitală[189], confuzie stânga-dreapta[190], acalculie[191] şi agrafie[192]
Artera cerebrală medie (ramuri penetrante)	Hemipareză ataxică (hemipareză contralaterală asociată cu ataxie a membrelor de aceeaşi parte)[193]
Artera cerebrală anterioară (la origine)	Hemipareză contralaterală, eventual cu distonie Abulie Dezinhibare Reflexe primitive (de agăţare, de supt) Tulburare cognitivă Alterarea sensibilităţii corticale (epicritice) Apraxia mersului

[188] Se asociază, în cazul ocluziei ACM de partea emisferului non-dominant, cu *hemiasomatognozie* (pacientul nu îşi recunoaşte membrele de partea deficitului motor), *anozognozie* (nu conştientizează gravitatea bolii) şi *anozodiaforie* (distimie, cu stare psihică „de bine" nemotivată, în ciuda deficitelor neurologice majore) în cadrul sindromului **Anton-Babinski**.

[189] Imposibilitatea de a denumi degetele (ale ambelor mâini).

[190] Imposibilitatea de a identifica în mod corect părţile dreaptă şi stângă ale corpului.

[191] Imposibilitatea de a efectua calcule aritmetice.

[192] Imposibilitatea de a scrie.

[193] Hemipareza ataxică poate apărea şi prin leziune în baza punţii, prin ocluzia arterelor penetrante pontine.

Artera cerebrală anterioară (ramura superficială)	Hemipareză contralaterală predominant crurală Abulie Dezinhibare Reflexe primitive Tulburare cognitivă Alterarea sensibilităţii corticale (epicritice) Apraxia mersului
Artera cerebrală anterioară (ramura profundă – artera recurentă Heubner)	Hemipareză contralaterală predominant faciobrahială[194], uneori asociată cu distonie la acest nivel
Artera cerebrală posterioară (ramura superficială)	Hemianopsie omonimă contralaterală (prin afectarea cortexului vizual) – în sindromul de top de bazilară afectarea este bilaterală, determinând cecitate corticală
Artera cerebrală posterioară (ramura profundă talamică)	Sindromul Déjerine-Roussy (sindromul talamic)[195], constând în: hemihipoestezie contralaterală, sindrom algic la nivelul hemicorpului, „mână talamică"[196], ataxie (determinată de deficitul de sensibilitate profundă)
Artera cerebrală posterioară (ramură penetrantă mezencefalică)	Sindromul Weber[197], care constă în: hemipareză contralaterală, egal distribuită, pareză ipsilaterală de nerv oculomotor comun şi tremor (afectarea nucleului roşu)
Artera cerebeloasă superioară	Ataxie cerebeloasă ipsilaterală, dizartrie, hemihipoestezie termoalgezică contralaterală /prin afectarea tractului spinotalamic), greaţă/vărsături
Artera cerebeloasă antero-inferioară	Sindromul Marie-Foix (sindromul pontin lateral inferior)[198], constând în: hemiataxie ipsilaterală, hemipareză contralaterală, hemihipoestezie termoalgezică contralaterală (prin afectarea tractului spinotalamic)

[194] La prima vedere poate fi dificil de înţeles de ce în acest caz există o predominanţă faciobrahială. Explicaţia constă în faptul că ganglionii bazali sunt la fel de importanţi ca şi cortexul motor pentru motilitate (vezi capitolul despre ganglionii bazali). Dintre aceştia, nucleul caudat reglează motilitatea extremităţii cefalice, în timp de putamenul, pe cea a membrelor şi trunchiului. În infarctul cerebral produs prin ocluzia arterei recurente Heubner este mai afectat nucleul caudat decât putamenul, de aceea apare predominanţă faciobrahială a hemiparezei.

[195] A fost descris de către Joseph Jules Déjerine şi de către Gustave Roussy în Franţa, în 1906. Sindromul apare prin leziunea talamusului posterior, în urma accidentelor vasculare ischemice sau hemoragice. Acest sindrom afectează aproximativ 2% dintre pacienţii cu accidente vasculare cerebrale.

[196] „Mâna talamică" se caracterizează prin flexia articulaţiilor metacarpofalangiene, cu hiperextensia articulaţiilor interfalangiene.

[197] Sindromul Weber face parte din categoria sindroamelor alterne, caracteristice trunchiului cerebral, care asociază semne de fibre lungi de o parte, cu semne de nuclei de partea cealaltă.

[198] Acest sindrom poate să fie determinat şi de ocluzia ramurilor circumferenţiale ale TB de la nivel pontin.

Artera cerebeloasă posteră-inferioară	Sindromul Wallenberg (sindromul bulbar lateral)[199], care constă în: hemihipoestezie termoalgezică contralaterală (prin afectarea tractului spinotalamic), hipoestezie termoalgezică la nivelul hemifeţei ipsilaterale (prin afectarea nucleului trigemenului), ataxie ipsilaterală, nistagmus, vertij, greaţă (afectarea nucleilor vestibulari bulbari), disfagie (afectarea nucleului ambiguu), sindrom Horner (afectarea fibrelor simpatice descendente), sughiţ
Trunchiul bazilar (ramurile pontine bilateral)	Sindromul locked-in (sindrom pontin ventral bilateral), care constă în: tetraplegie, biplegie facială (afectarea nucleilor faciali), oculomotricitate pe orizontală abolită (afectarea nucleilor abducens), anartrie
Trunchiul bazilar (ramuri penetrante)	Sindromul Raymond (sindrom pontin paramedian superior), care constă în: diplopie prin pareză ipsilaterală de nerv abducens şi hemipareză contralaterală
Trunchiul bazilar (ramuri penetrante şi ramuri circumferenţiale scurte)	Sindromul Millard-Gubler (sindrom pontin paramedian), care constă în: diplopie prin pareză ipsilaterală de nerv abducens, pareză facială periferică ipsilaterală şi hemipareză contralaterală
Artera vertebrală (ramuri penetrante bulbare)	Sindromul Déjerine[200] (sindromul bulbar medial), care constă în: hemipareză contralaterală, hemihipoestezie profundă contralaterală (afectarea lemniscului medial) şi pareză de nerv hipoglos ipsilaterală, cu devierea şi hemiatrofia limbii
Artera vertebrală (ramuri circumferenţiale bulbare)	Sindromul Wallenberg (vezi mai sus)

[199] Acelaşi sindrom poate apărea prin ocluzia ramurilor circumferenţiale ale AV de la nivel bulbar.

[200] Acelaşi sindrom poate apărea prin ocluzia arterei spinale anterioare. A nu se confunda cu sindromul Déjerine-Roussy.

ACCIDENTELE VASCULARE CEREBRALE ISCHEMICE

Accidentele vasculare cerebrale (AVC) sunt de două tipuri: *ischemice*[201] (iau naştere prin procese trombotice sau embolice) şi *hemoragice* (apar prin ruperea peretelui unui vas cerebral). Din punct de vedere al frecvenţei, AVC ischemice sunt pe primul loc în Europa şi S.U.A. reprezentând 80% din totalul AVC[202]. Simptomatologia nu este niciodată suficientă pentru a stabili tipul de AVC[203], de aceea întotdeauna este nevoie de investigaţii paraclinice (dintre care investigaţia cea mai importantă şi care se efectuează în urgenţă este tomografia computerizată cerebrală)[204].

Reglarea fluxului sangvin cerebral (FSC). FSC normal se situează în jurul valorii de 50 ml/100 grame de ţesut cerebral/ minut, fiind reglat în funcţie de necesităţile metabolice ale creierului. FSC total este, în condiţii normale, de 700-1000 ml/minut, din care fiecare arteră carotidă este responsabilă pentru aproximativ 300-400 ml, iar întregul sistem vertebro-bazilar participă cu 100-200 ml. În plus, vasele cerebrale sunt capabile de autoreglare a dimensiunilor luminale, astfel încât FSC să rămână constant, în condiţiile variaţiei tensiunii arteriale (TA) sistemice. Astfel, prin mecanism neurogen, arteriolele cerebrale îşi reduc lumenul când tensiunea arterială creşte şi îşi dilată lumenul când tensiunea arterială scade. Este important ca FSC să fie menţinut la valori normale, întrucât creşterea acestuia provoacă, *hipertensiune intracraniană* prin hiperemie, iar scăderea acestuia duce la *ischemie cerebrală*. Aceasta

[201] AVC ischemice constituite mai sunt denumite infarcte cerebrale.
[202] În România, această proporţie este semnificativ modificată în favoarea AVC hemoragice.
[203] Hipocrate (460-370 î.e.n.) a fost primul om din istorie care a descris instalarea bruscă a deficitului motor, denumind această boală *apoplexie* („lovitură violentă" în greaca veche).
[204] Stabilirea tipului de AVC este extrem de importantă şi trebuie efectuată cât mai rapid cu putinţă, întrucât tratamentul hemoragiei şi cel al ischemiei cerebrale sunt diferite.

apare la un FSC mai mic de 20 ml/100 grame de ţesut cerebral/ minut iar la sub 10 ml/100 grame de ţesut cerebral/minut apare rapid necroza ţesutului cerebral. La peste 55-60 ml/100 grame de ţesut cerebral/minut presiunea ţesutului cerebral începe să crească, treptat apărând semnele sindromului de hipertensiune intracraniană. Prin autoreglare, FSC poate fi menţinut în limite normale la valori ale TA medii între 60 şi 150 mm Hg, în afara acestui interval FSC scăzând şi respectiv crescând linear.

Un al doilea sistem de autoreglare a vaselor cerebrale, nelegat de TA sistemică, este cel metabolic. Când sângele arterial este bogat în CO_2, arteriorele cerebrale se dilată, când este sărac în CO_2, se produce vasoconstricţie. Un efect contrar, dar mai puţin prompt îl are presiunea parţială a O_2: la o presiune mare apare vasoconstricţia, iar la o presiune mică, vasodilataţia. Prin acest mecanism de autoreglare este posibilă adaptarea aproape instantanee a fluxului sangvin la necesităţile unei anumite regiuni cerebrale care se activează într-un anumit moment. Activarea duce la o extracţie mai mare a O_2 şi la o creştere locală a CO_2, care produc vasodilataţie în arteriolele locale, cu o creştere secundară a fluxului sangvin[205]. În plus, endoteliul vascular, prin NO şi endoteline, participă, de asemenea, la autoreglare (NO endotelial[206] este vasodilatator). În concluzie, autoreglarea vaselor cerebrale funcţionează predominant neurogen la nivelul vaselor de calibru mare şi predominant umoral la nivelul vaselor mici[207].

Definiţii. AVC ischemic este un sindrom clinic caracterizat prin instalarea bruscă a unui deficit neurologic din cauza scăderii fluxului sangvin într-o anumită regiune cerebrală Dacă această scădere a fluxului este importantă şi durează suficient astfel încât să producă necroză a ţesutului cerebral, apare un AVC ischemic constituit (infarct cerebral). Dimpotrivă, dacă scăderea fluxului este tranzitorie

[205] IRM funcţională cerebrală se bazează pe modificarea gazelor sangvine în sângele venos, în funcţie de activitatea regiunii cerebrale respective (secvenţele T2 detectează modificări de semnal la modificări minime ale gradului de oxigenare a sângelui, spre exemplu modificări de mai mici de 2% pentru o putere de 1,5 Tesla). IRM funcţională este extrem de utilă în studiul funcţiilor diferitelor regiuni cerebrale.

[206] Oxidul nitric (NO) este produs la nivel cerebral de către trei tipuri de nitric oxid-sintetază (NOS): endotelială, neuronală şi inductibilă. NO endotelial este protector împotriva ischemiei cerebrale, în timp ce NO sintetizat la nivelul parenchimului cerebral joacă roluri duale, putând deveni, în funcţie de condiţii, şi neurotoxic.

[207] Pe lângă presiunile parţiale ale CO_2 şi O_2, în autoreglarea umorală par să mai fie importanţi pH-ul local, concentraţia adenozinei şi a ionilor de K^+.

şi nu produce necroză a ţesutului cerebral, vorbim despre un atac ischemic tranzitor (AIT)[208].

AVC ischemic trebuie diferenţiat de *ischemia cerebrală globală*, care se întâlneşte în stopul cardiac resuscitat tardiv şi în colaps, cât şi de *hipoxia cerebrală globală*, care este efectul asfixiei sau intoxicaţiei cu monoxid de carbon. În ischemie, ţesutul cerebral este privat atât de oxigen, cât şi de substanţe nutritive, în timp ce în hipoxie scade numai aportul de oxigen, cele două situaţii implicând situaţii fiziopatologice în parte diferite. În ischemia şi hipoxia cerebrală globală se produc leziuni biemisferice extinse, cele mai sensibile zone fiind substanţa albă[209] şi ganglionii bazali.

Factorii de risc. Ca orice altă formă de patologie umană, AVC rezultă în urma interacţiunii dintre predispoziţia genetică şi factorii de mediu. Factorii de risc genetici nu pot fi înlăturaţi, dar sunt rari (spre exemplu statusul procoagulant prin deficit de proteină S); în schimb stilul de viaţă conţine adesea componente comportamentale modificabile.

Factori de risc nemodificabili sunt: vârsta (riscul se dublează la fiecare 10 ani după vârsta de 55 de ani), antecedentele heredocolaterale (riscul este mai mare în familiile ai căror membri au suferit boli vasculare), rasa (riscul este mai mare pentru rasa neagră decât pentru rasa caucaziană), sexul (AVC este mai frecvent la bărbaţi decât la femei, însă mortalitatea prin AVC este mai mare la femei decât la bărbaţi), evenimente vasculare în antecedente (AVC, accident ischemic tranzitor[210] sau infarct miocardic).

Factori de risc modificabili sunt: hipertensiunea arterială[211], diabetul zaharat, fibrilaţia atrială, ateromatoza carotidiană asimptomatică, boala arterelor periferice, bolile cardiace (boala cardiacă ischemică, insuficienţa cardiacă), hipercolesterolemia, hiperfibrinogenemia, hiperhomocisteinemia, anemia[212] cu celule falciforme

[208] Conform terminologiei corecte, în momentul de faţă AIT reprezintă un deficit neurologic focal cu durată de maximum o oră, produs de scăderea fluxului sangvin într-o regiune cerebrală. Ischemiile cerebrale se soldează cu deficite neurologice care se remit complet, însă după o perioadă mai lungă de timp, sunt denumite AVC ischemice cu remitere completă a simptomatologiei.

[209] Substanţa albă primeşte un flux sangvin de circa 4 ori mai redus decât substanţa cenuşie.

[210] Apariţia unui atac ischemic tranzitor creşte riscul de AVC de aproximativ 10 ori în comparaţie cu o persoană de aceeaşi rasă, sex şi vârstă, care nu a suferit un asemenea atac.

[211] Hipertensiunea arterială este factor de risc, atât pentru AVC ischemic, cât şi pentru AVC hemoragic.

[212] Anemia, sub diversele ei forme, reprezintă în general un factor agravant pentru ischemia cerebrală şi nu o cauză propriu-zisă.

(siclemia sau drepanocitoza), obezitatea, fumatul[213], sedentarismul, condiţia socio-economică precară, consumul de droguri, consumul de alcool în cantităţi crescute[214].

Hipertensiunea arterială (HTA) este cel mai important factor de risc modificabil pentru AVC ischemic. Riscul persoanelor hipertensive de a suferi un AVC este de 4-6 ori mai mare decât riscul persoanelor de aceeaşi rasă, vârstă şi sex, cu valori normale ale TA[215]. HTA cronică induce mecanisme vasculare adaptative (la nivelul arterelor coronare, cerebrale, renale), cum sunt hipertrofia mediei şi remodelarea vaselor, cu apariţia aterosclerozei, rigidităţii parietale şi modificărilor endoteliale la nivelul intimei. Cele mai afectate sunt însă vasele cerebrale mici – arterele lenticulostriate din sistemul carotidei interne şi cele perforante şi cerebeloase din sistemul vertebro-bazilar, care suferă procesul de lipohialinoză. Ca urmare a procesului de modificare a vaselor atât de mari, cât şi de mici dimensiuni, la pacienţii hipertensivi cronici limitele între care funcţionează autoreglarea vaselor cerebrale se deplasează către dreapta, ajungând la valori ale TA medii sistemice între 100 şi 170 mm Hg.

Etiologia. Majoritatea AVC ischemice se produc prin *mecanism trombo-embolic*, prin desprinderea unor fragmente de trombi formaţi la nivelul vaselor cerebrale mari cu leziuni ateromatoase şi migrarea acestora în circulaţia cerebrală (embolie arterio-arterială). Mai puţin frecventă este *embolia cardiacă* (la pacienţi cu fibrilaţie atrială, boală valvulară, tromboză ventriculară post-infarct miocardic, mixom) sau *paracardiacă* (de la nivelul peretelui arterei aorte). Un *mecanism pur trombotic* se întâlneşte mai ales în cazul vaselor mici cerebrale (microangiopatie), lenticulostriate sau penetrante, acestea fiind afectate sever atât la hipertensivi, cât şi la diabetici. Acest mecanism se întâlneşte în accidentele de tip lacunar. Un alt *mecanism*, şi anume cel *hemodinamic*, se produce în condiţiile în care există mai multe leziuni stenozante în circulaţia cerebrală, în mod normal asimptomatice, dar care în condiţiile scăderii TA nu mai permit o autoreglare suficientă şi duc la scăderea FSC sub pragul de ischemie. Adesea, infarctele cerebrale prin mecanism hemodinamic apar în regiunile aşa-numite „de graniţă", la limita

[213] Fumatul în combinaţie cu administrarea de contraceptive orale creşte riscul de AVC semnificativ mai mult decât fumatul singur.

[214] Consumul exagerat de alcool este un factor de risc mai puternic pentru AVC hemoragic decât pentru AVC ischemic.

[215] http://www.strokecenter.org

dintre două teritorii vasculare adiacente. Cea mai frecventă cauză a AIT este embolul plachetar[216] (de origine arterială sau cardiacă) de mici dimensiuni, care este rapid lizat în circulația terminală.

Pentru a sistematiza cauzele care determină AVC ischemice, dintre care unele sunt frecvente, altele mai rare, le putem împărți în procese patologice care afectează *sistemul arterial* (aterotromboza, disecțiile arteriale, vasculitele din colagenoze, displazia fibromusculară[217], arteritele granulomatoase Takayashu și Horton, boala moyamoya[218], boala CADASIL[219]), *cordul* (infarctul miocardic, valvulopatiile, endocardita infecțioasă sau non-infecțioasă, fibrilația atrială paroxistică sau cronică, persistența de foramen ovale) sau *sângele* (*coagulopatii genetice* prin deficite de proteina C, S, antitrombină III sau sindrom de anticorpi antifosfolipidici sau *vâscozitate sangvină crescută* în policitemii, trombocitoze, leucemii, gamapatii monoclonale de tip mielom multiplu sau boală Waldenström).

Atacul ischemic tranzitor

Deficitele neurologice produse de AIT survin brusc (se instalează de obicei pe parcursul unui minut) și sunt de obicei de scurtă durată (durata medie pentru AIT carotidiene este de 14 minute, iar pentru AIT vertebro-bazilare de 8 minute[220]). Procesul fiziopatologic care stă la baza AIT este scăderea sau întreruperea temporară a fluxului sangvin într-o regiune cerebrală precis delimitată care are ca efect

[216] Contrar unei credințe false și popularizate absurd, conform căreia AIT ar fi rezultatul unui spasm al arterelor cerebrale. Spasmul arterelor cerebrale nu apare în AIT, ci în alte situații patologice, cum sunt traumatismele cerebrale, hemoragia subarahnoidiană, encefalopatia hipertensivă sau angiografia cerebrală).

[217] Displazia fibromusculară este o boală a arterelor de calibru mediu și mare, de etiologie necunoscută, care afectează sexul feminin la vârste tinere sau adulte. Boala afectează în primul rând arterele renale, fiind una dintre cauzele HTA renovasculare, arterele carotide interne fiind pe al doilea loc ca frecvență a leziunilor (la 65% dintre paciente apare afectare de ACI bilaterală). Pacientele pot prezenta infarct cerebral, AIT, anevrisme ale circulației cerebrale sau disecție carotidiană.

[218] Moyamoya este o afecțiune progresivă în care apare stenoza și ocluzia vaselor mari cerebrale, în special de la nivelul poligonului lui Willis. La nivelul acestor vase apar îngroșarea progresivă a intimei, depozite lipidice, subțierea mediei. Etiologia afecțiunii nu este lămurită, studii recente arată că este o boală genetică autosomal dominantă cu penetranță redusă. Numele „moymoya" vine din japoneză, în care înseamnă „nor de fum", aspect sugerat de rețelele anastomotice din jurul vaselor stenozate evidențiate prin angiografie.

[219] CADASIL = cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, boală genetică determinată de mutația genei care codifică Notch 3 (19p13.1), cu penetranță completă și trasmitere de tip mendelian (Joutel et al, 1997).

[220] După Landi, 1992.

inhibarea reversibilă a activităţii neuronale, fără a declanşa moarte celulară. Explorările de imagerie cerebrală (CT, IRM) nu identifică leziuni responsabile pentru deficitul neurologic apărut.

Incidenţa AIT se situează global între 80 şi 200 de cazuri/ 100.000 de locuitori, fiind de sub 10 cazuri/100.000 de locuitori sub vârsta de 60 de ani. Rasa neagră este semnificativ mai afectată decât rasa caucaziană şi sexul masculin mai afectat decât sexul feminin. Apariţia unui AIT se corelează atât cu un risc major pentru AVC ichemic, cât şi cu o incidenţă crescută a bolii cardiace ischemice, motiv pentru care orice pacient cu AIT trebuie evaluat nu numai neurologic, ci şi cardiologic. În urma unui AIT, riscul de AVC ischemic este de 5% în următoarea săptămână şi de până la 20% în următoarele 3 luni.

Cauza majoră a AIT este aterotromboza arterelor carotide şi vertebrale. Alte cauze posibile, dar mai rare, sunt valvulopatiile, fibrilaţia atrială şi disecţia arterială (pentru o listă completă a etiologiilor vezi mai sus). AIT repetitive şi eventual cu simptome care cresc în intensitate reprezintă o mare urgenţă, de cele mai multe ori fiind produse de tromboză în progresie (mai ales în sistemul vertebro-bazilar). Este de menţionat, de asemenea, că uneori AVC lacunare de mici dimensiuni cu anumite localizări strategice (punte, capsulă internă) pot evolua din punct de vedere clinic cu remiterea relativ rapidă a deficitului, mimând un AIT.

Pacientul care a suferit un AIT trebuie explorat atât prin imagerie cerebrală (CT, IRM fără contrast), cât şi prin examen echo-Doppler al vaselor cervico-cerebrale, electrocardiogramă şi eventual ecografie cardiacă şi angio-IRM cerebral. În cazul identificării unor leziuni stenotice, angiografia cerebrală 4 vase este necesară pentru o evaluare vasculară completă în vederea unui posibil tratament chirurgical sau neurointervenţional (endarterectomie sau stentare).

Tratamentul medicamentos obişnuit al pacienţilor cu AIT este de prevenţie secundară, anume pentru încercarea de a preveni un alt eveniment ischemic. Majoritatea cazurilor au indicaţie pentru tratament antiagregant, tratamentul anticoagulant fiind rezervat celor cu sursă de embolie cardiacă (vezi mai jos tratamentul AVC ischemic). Dacă pacientul primeşte deja antiagregant se poate administra o combinaţie de două antiagregante (aspirină cu dipiridamol[221] cu eliberare lentă) sau se poate schimba antiagregantul (clopidogrel în loc de aspirină[222]).

---

[221] Aspirină 50 mg/Dipiridamol 400 mg conform Sacco et al, 2005.

[222] Asocierea de aspirină şi clopidogrel nu s-a dovedit mai eficace în prevenţia AVC ischemic după AIT, conform studiului MATCH – vezi Lutsep, 2006.

Infarctul cerebral

Clasificare şi evoluţie clinică. Din punct de vedere al simptomatologiei clinice, după instalarea bruscă a deficitelor neurologice (care se constituie într-un sindrom vascular cerebral, în funcţie de topografia leziunii), infarctele cerebrale pot evolua: cu deficit staţionar pentru următoarele ore/zile (*ictus finit* sau accident constituit), cu deficit cu instalare progresivă *(ictus în progresie)*, în care agravarea semnelor neurologice se produce de-a lungul a 24 de ore pentru teritoriul carotidian şi chiar 48-72 de ore pentru teritoriul vertebro-bazilar sau cu deficit important iniţial care regresează parţial în următoarele ore *(ictus în regresie)* sau chiar dispare complet *(AVC ischemic remis clinic)*. Un deficit neurologic fluctuant pe o perioadă de mai mult de trei zile trebuie să ridice probleme de diagnostic diferenţial.

În perioada de evoluţie acută, AVC ischemic este rareori fatal. Infarctele cerebrale pot determina exitus dacă se produc în teritoriul vertebro-bazilar şi afectează partea ventro-laterală a bulbului rahidian[223], cu rol în reglarea ritmului cardiac şi respirator. De asemenea, infarctele cerebeloase de mari dimensiuni, prin edemul asociat leziunii ischemice pot determina compresiune asupra trunchiului cerebral, cu stop cardio-respirator. AVC ischemice carotidiene de mari dimensiuni (teritoriul ACM complet sau teritoriul ACI complet) se însoţesc de edem cerebral important, sindrom de hipertensiune intracraniană sever (mai ales la pacienţii tineri), uneori cu herniere secundară a parenchimului cerebral şi compresiune asupra trunchiului cerebral şi astfel se pot solda cu deces. Pacienţii cu infarct cerebral pot deceda în primele zile de evoluţie şi din cauza complicaţiilor (infarct miocardic, pneumonie de aspiraţie, alte complicaţii septice etc.). Mortalitatea cumulativă la o lună după primul AVC ischemic este de 5%, cauza acestor decese fiind în trei sferturi din cazuri, vasculară[224].

Diagnosticul infarctului cerebral. În cazul oricărui pacient cu un deficit neurologic focal brusc instalat trebuie suspicionat un AVC. Evaluarea clinică neurologică iniţială trebuie să stabilească dacă este vorba despre un sindrom neurovascular şi, în caz afirmativ trebuie să fie urmată cât mai rapid de o tomografie computerizată

[223] Cum se poate întâmpla în sindromul Wallenberg, fie în teritoriul ACPI, fie al ramurilor circumferenţiale bulbare ale arterei vertebrale.
[224] Hartmann et al, 2001.

cerebrală (fără contrast) care are rolul de a diferenţia între AVC ischemice şi hemoragice. În cazul hemoragiei cerebrale, CT cerebrală va evidenţia *hiperdensitate* la nivelul zonei de sângerare, aceasta evidenţiindu-se din primul moment de la debutul afecţiunii. Dimpotrivă, în cazul unui AVC ischemic CT cerebrală va evidenţia o *hipodensitate* la nivelul ţesutului cerebral care respectă un anumit teritoriu de vascularizaţie cerebrală. Investigaţia tomografică efectuată în primele ore de la infarctul cerebral poate să nu evidenţieze nici o anomalie sau să demonstreze numai semne precoce indirecte, cum sunt ştergerea giraţiilor corticale (sugerează un infarct de mari dimensiuni, care afectează peste 30% din emisferul afectat), dispariţia diferenţei de densitate între cortex şi substanţa albă subcorticală sau între ganglionii bazali şi substanţa albă. Imaginea de hipodensitate vasculară tipică se poate constitui până la 48 de ore de la debutul simptomatologiei infarctului cerebral. În plus, CT cerebrală nu are o sensibilitate bună în detectarea leziunilor ischemice de mici dimensiuni de la nivelul fosei posterioare sau de la nivelul cortexului cerebral, în principal din cauza artefactelor osoase. Uneori CT cerebrală identifică zone hiperdense în interiorul hipodensităţii ischemice, în acest caz fiind vorba despre un infarct cerebral transformat hemoragic[225].

Pe lângă excluderea AVC hemoragic, efectuarea în regim de urgenţă a CT cerebrale mai oferă un avantaj – şi anume acela al diagnosticului diferenţial imagistic cu alte afecţiuni care pot mima clinic un infarct cerebral – tumorile cerebrale primare, metastazele cerebrale, parazitozele cerebrale, malformaţiile arterio-venoase cerebrale etc.

Zona de penumbră ischemică şi mismatch-ul difuzie/perfuzie. Deşi nu este un examen de rutină, IRM cerebrală poate fi utilă pentru cazuri selecţionate cu AVC ischemice, în care evidenţiază cu o sensibilitate şi o rezoluţie superioare CT cerebrale localizarea şi extinderea infarctului cerebral, indiferent de regiunea afectată. Secvenţele FLAIR şi IRM de difuzie au o sensibilitate mai bună decât CT[226] şi decât secvenţele RM clasice pentru detectarea precoce a infarctelor (necrozei) cerebrale. IRM de perfuzie identifică aria cerebrală cu un deficit de FSC. Dacă aria de perfuzie este mai mare decât aria de difuzie[227], ceea ce se întâmplă în general

[225] Transformarea hemoragică este o complicaţie a AVC ischemic care survine mai frecvent (30%) în cazul mecanismului cardio-embolic.

[226] În schimb, CT are o sensibilitate mai bună în detectarea sângelui la nivel cerebral decât IRM clasic.

[227] Nesuprapunerea zonei de difuzie cu aceea de perfuzie a mai fost denumită „mismatch" difuzie/perfuzie.

în primele 24 de ore de la debutul infarctului cerebral, diferenţa dintre cele două arii este ocupată de un ţesut cerebral „la risc", care a fost denumit *arie de penumbră ischemică*. Acest ţesut poate fi salvat sau poate evolua cu moarte celulară tardivă[228], în funcţie de evoluţia fluxului sangvin şi de modificările metabolice din regiunea respectivă. În prezent, se caută strategii terapeutice pentru salvarea ţesutului din zona de penumbră, hipotermia controlată fiind până acum singurul mijloc care pare eficient din acest punct de vedere, mai ales pentru pacienţii tineri cu infarcte cerebrale de mari dimensiuni.

Neuroprotecţia şi neuroplasticitatea. *Neuroprotecţia* reprezintă salvarea ţesutului cerebral expus agresiunilor care în evoluţia obişnuită se soldează cu moarte celulară şi pierderea funcţiei. În modelele experimentale de culturi celulare şi animale de laborator numeroase substanţe şi-au dovedit capacităţile neuroprotectoare, însă în patologia neurologică umană nici în AVC ischemic şi nici în bolile neurodegenerative (boala Parkinson, boala Alzheimer, boala Huntington, scleroza laterală amiotrofică, ataxia Friedreich etc.) nu s-au identificat substanţe care în studii clinice să aibă un efect neuroprotector sigur şi semnificativ. *Neuroplasticitatea* este un fenomen fiziologic care dobândeşte anumite caracteristici particulare în patologia neurologică. Neuroplasticitatea reprezintă suma proceselor prin care sistemul nervos se modifică, fiind implicată în dezvoltarea circuitelor neuronale şi în formarea de noi sinapse, în învăţare şi memorie. În urma apariţiei leziunilor cerebrale, în mod spontan ţesutul cerebral adiacent iniţiază un proces de înmugurare axonală, şi formare de noi sinapse, încercând să preia „ţintele" neuronale anterioare rămase fără conexiuni. Neuroplasticitatea diferă în potenţial şi caracteristici de la individ la individ, în plus depinde de dimensiunile leziunii recente, alte leziuni preexistente, comorbidităţi. Pentru ilustrarea fenomenului de neuroplasticitate în patologia neurologică, este potrivită evocarea recuperării lente a unui deficit neurologic post AVC, în săptămâni/luni de zile.

Infarctul lacunar

În cadrul microangiopatiilor (bolile de vase cerebrale mici), obliterarea vaselor lenticulostriate, perforante, paramediane sau

[228] Moartea celulară din această regiune pare să fie în mare parte de tip apoptoză şi mai puţin de tip necroză. Apoptoza este un tip de moarte celulară care se desfăşoară lent (ore) de la agresiunea iniţială, are nevoie de sinteză de proteine, se deosebeşte morfologic şi biochimic de necroză şi nu declanşează reacţie inflamatorie la nivelul ţesutului cerebral.

circumferenţiale duce la leziuni cerebrale de mici dimensiuni, izolate, subcorticale, adesea multiple. Acest tip de ocluzie, produsă prin lipohialinoză (mai frecvent) sau aterotromboză, afectează arterele cu diametru între 30 şi 300 μm, producând infarcte cerebrale mici, care au fost denumite *lacune*, din cauza aspectului de mici cavităţi evidenţiat la examenul macroscopic anatomo-patologic[229]. Ca aspect imagistic la CT cerebral, lacunele sunt definite ca hipodensităţi mici, rotund-ovalare, cu marginea bine conturată[230]. Cele mai frecvente localizări ale infarctelor lacunare sunt la nivelul putamenului, nucleului caudat, capsulei interne, talamusului, substanţei albe profunde şi punţii. Cel mai important factor de risc pentru infarctul lacunar este HTA cronică.

Din punct de vedere semiologic, infarctele lacunare determină o simptomatologie caracteristică (tabelul 12). Cu toate acestea, multe lacune, ale căror localizări nu sunt „strategice", nu se manifestă (infarcte „mute" clinic). Cu timpul însă, acumularea leziunilor de tip lacunar şi extinderea bilaterală a acestora duc la deteriorarea progresivă a pacienţilor, care ajung să prezinte sindrom bipiramidal (fără deficit motor invalidant), cu reflexe osteotendinoase vii şi spasticitate (prin lezarea capsulei interne), hipertonie de tip parkinsonian (rigiditate) la care uneori se asociază şi tremor (prin lezarea ganglionilor bazali), disfonie şi tulburări de deglutiţie (prin lezarea fibrelor corticonucleare), râs şi plâns facil (prin leziuni ale fibrelor cortico-pontine). Acest tablou clinic este reprezentativ pentru *sindromul pseudobulbar*[231].

Tabelul 12. Sindroamele lacunare

Localizarea leziunii	Semne clinice
Ganglioni bazali şi capsula internă	Semne piramidale izolate (clasic hemiplegia pură, mai frecvent hemipareză egal distribuită)
Substanţa albă (fibre cortico-pontine)	Hemipareza ataxică
Punte	Sindrom dizartrie-mână inabilă
Talamus	Hemihipoestezie (hemianestezie)

[229] Lacunele cerebrale au fost descrise pentru prima data de către medicul francez M. Durand-Fardel, în anul 1843. Lacunele pot apărea, mai rar, şi prin alte mecanisme: embolii de mici dimensiuni, tulburări hemodinamice, hemoragii cerebrale de mici dimensiuni.

[230] Pentru detalii, vezi Weisberg 1992.

[231] Denumirea de *pseudobulbar* provine de la semnele neurologice din sfera nervilor cranieni bulbari (disfonie, tulburare de deglutiţie) întâlnite la aceşti pacienţi, dar care se explică nu prin leziuni bulbare, ci pe fibrele cortico-bulbare.

Acumularea de infarcte lacunare mai poate duce, asociat sau nu cu sindromul pseudobulbar, la *demenţă vasculară*[232], condiţie în care apar tulburări de atenţie, de memorie, delir, modificarea structurii de personalitate, incontinenţă sfincteriană.

Tratamentul accidentelor vasculare cerebrale ischemice

Tratamentul infarctelor cerebrale comportă două tipuri de atitudini terapeutice şi anume cel din faza acută (de urgenţă) şi cel de prevenţie secundară[233].

Tratamentul AVC ischemic acut trebuie să se efectueze în unităţi de urgenţe neurovasculare[234], întrucât îngrijirea în unităţi specializate s-a dovedit a ameliora evoluţia şi prognosticul. Pacienţii care de la debut prezintă o stare gravă, cu deficite neurologice majore şi alterarea stării de conştienţă trebuie intubaţi oro-traheal, monitorizaţi din punct de vedere al activităţii cardiace şi trebuie să le fie asigurată o linie venoasă. Oxigen se administrează numai dacă valorile saturaţiei O_2 sunt scăzute. Pacienţii sunt menţinuţi în decubit dorsal, întrucât această poziţie asigură o perfuzie cerebrală maximă.

Fibrinoliza (tromboliza) cu rtPA (activator tisular de plasminogen) efectuată în primele 3 ore de la debutul simptomelor AVC ischemic imbunătăţeşte semnificativ prognosticul (studii foarte recente identifică şi beneficii mai reduse, dar semnificative, în intervalul de 3-6 ore post AVC ischemic). Pacienţii selectaţi corect pentru tratament au o şansă cu 30% mai mare să aibă deficit minim sau să nu aibă deficit la 3 luni de la debutul AVC, riscul de hemoragie în urma tratamentului fiind de aproximativ 6%[235]. Fibrinoliza favorizează reperfuzia precoce, limitează aria infarctului, determină o recuperare mai rapidă a deficitelor neurologice şi scurtează perioada de spitalizare. *Indicaţiile fibrinolizei.* Fibrinoliza nu este

[232] Demenţa vasculară cunoaşte, pe lângă infarctele lacunare multiple, şi alte subtipuri, cum sunt afectarea substanţei albe (boala Binswanger) sau infarctul unic strategic. Toate aceste subtipuri au ca factor principal de risc HTA cronică şi de aceea tipurile de leziuni cerebrale pot fi asociate.

[233] Termenul de prevenţie secundară se referă la atitudinea terapeutică după ce un prim eveniment patologic (în cazul de faţă AVC ischemic) a avut loc. Prevenţia primară se referă la măsurile care trebuie luate ca acest eveniment să nu aibă loc, adică tratamentul factorilor de risc (normalizarea valorilor TA şi colesterolului, tratarea diabetului zaharat, tratamentul anticoagulant în fibrilaţia atrială, scăderea în greutate, abandonarea fumatului etc.)

[234] În limba engleză „stroke units".

[235] Fulgham et al, 2004.

indicată decât dacă infarctul nu este transformat hemoragic, dacă dimensiunile infarctului nu depăşesc 1/3 din volumul emisferei cerebrale, dacă nu sunt semne de efect de masă (de exemplu compresiune a peretelui ventriculului lateral sau deplasarea structurilor de linie mediană), dacă CT cerebral nu evidenţiază semne imagistice precoce care să anunţe un infarct de mari dimensiuni (ştergerea de giraţii) şi dacă zona de perfuzie este mai largă decât zona de difuzie (mismatch). De asemenea, fibrinoliza este contraindicată la pacienţii cu alterarea stării de conştienţă, la cei cu crize epileptice la debut, la cei cu istoric de hemoragie cerebrală sau diateză hemoragică sau hemoragii gastrointestinale sau urinare în ultimele 21 de zile, la cei cu intervenţii chirurgicale în ultimele 14 zile şi la cei care se află în tratament anticoagulant.

Tensiunea arterială este de cele mai multe ori crescută în AVC acut, această creştere având un caracter reactiv, fiind secundară creşterii rezistenţei vasculare cerebrale. Pentru pacienţii care nu sunt candidaţi pentru fibrinoliză, TA trebuie tratată dacă are valoare sistolică mai mare de 220 mm Hg sau valoare diastolică peste 120 mmHg[236]. Întrucât obiectivul terapeutic în acest caz este scăderea lentă a TA, este indicat labetalolul i.v. sau alternativ urapidilul sau nitroprusiatul de sodiu. În lipsa acestor preparate, folosirea captoprilului per os este acceptată deşi are o durată scurtă de acţiune şi poate scădea brusc valorile TA. În cazul prezenţei unor comorbidităţi cu risc major care impun normalizarea TA, cum ar fi infarctul de miocard sau insuficienţa cardiacă, tratamentul trebuie dirijat în funcţie de ghidurile de cardiologie. Pentru pacienţii care urmează să fie trataţi prin fibrinoliză, TA nu trebuie să depăşească 180/100 mm Hg, valorile mai mari crescând pericolul de transformare hemoragică.

Glicemia este adesea crescută în AVC acut, de asemenea reactiv, şi poate fi nocivă pentru metabolismul cerebral în zona afectată de ischemie. De aceea, în primele 48 de ore, pacienţii nu trebuie să primească glucoză perfuzabilă. În plus, orice glicemie mai mare de 180 mg/dl trebuie tratată cu insulină, care asigură un control al glicemiei mult mai precis decât antidiabeticele orale.

Frecvent, AVC ischemice, mai ales cele de mari dimensiuni, se însoţesc de *edem cerebral.* Tratamentul antiedematos cerebral urmăreşte scăderea presiunii intracraniene şi ameliorarea deficitelor neurologice. Acesta se realizează prin administrarea de manitol şi prin hiperventilaţie mecanică, care micşorează presiunea

[236] Hughes R et al, 2006.

intracraniană prin scăderea FSC. Ţinta hiperventilaţiei este o presiune parţială a CO_2 de 32-36 mm Hg.

Sindroamele febrile sunt frecvente la debutul AVC ischemic. Normalizarea temperaturii pacienţilor este un obiectiv esenţial, întrucât hipertermia duce la creşterea ariei de infarct. Tratamentul se poate realiza cu antipiretice obişnuite, dacă este nevoie administrare de antibiotice şi chiar împachetări cu cearşafuri reci în cazuri extreme, dacă temperatura nu poate fi scăzută prin alte mijloace.

În plus, în lipsa altor contraindicaţii, tuturor pacienţilor cu infarct cerebral acut trebuie administrată *aspirină*, care reduce mortalitatea şi riscul de recurenţă. Tratamentul anticoagulant cu heparină i.v. nu se administrează de rutină, fiind indicat numai în cazul accidentelor cardioembolice cu tromb intracardiac, în lipsa transformării hemoragice, în cazul disecţiilor arteriale sau al stenozei severe carotidiene înainte de intervenţia chirurgicală. Tratamentul cu heparină este contraindicat în infarctele de mari dimensiuni (au risc mare de transformare hemoragică), în cazul HTA necontrolabile terapeutic sau la pacienţii cu afectare importantă a substanţei albe prin leziuni ischemice de vase mici (evidenţiabilă tomografic ca leucoaraioză).

Tratamentul de prevenţie secundară urmăreşte în primul rând tratamentul factorilor de risc. Astfel, un obiectiv important îl reprezintă normalizarea TA la pacienţii hipertensivi, care scade riscul recurenţei cu aproximativ 30%. Studiile clinice au arătat că indapamida, perindoprilul, combinaţia indapamidă + perindopril şi ramiprilul aduc o scădere importantă a riscului de recurenţă, cu până la peste 40%. Pe lângă *inhibitorii enzimei de conversie* a angiotensinei, sartanii (inhibitori ai receptorilor de angiotensină) sunt în studii clinice de anvergură pentru evaluarea efectelor în profilaxia secundară.

Statinele, nu numai prin efectul direct asupra colesterolului seric, ci şi prin efectele vasoprotectoare, sunt eficiente în prevenţia secundară, fiind recomandate tuturor pacienţilor care au suferit un infarct cerebral, indiferent de valorile serice ale colesterolului. Cele mai folosite din această clasă sunt simvastatina şi atorvastatina.

Antiagregantele scad riscul recurenţei AVC ischemic cu aproximativ 20%. Cele mai folosite sunt aspirina (50-325 mg/zi), combinaţia dintre aspirină (50 mg/zi) şi dipiridamol cu eliberare lentă (400 mg/zi) şi clopidogrelul (75 mg/zi).

Tratamentul antioagulant oral (cu acenocumarol sau warfarină) este recomandat numai în anumite situaţii (fibrilaţie atrială cronică sau paroxistică, infarct miocardic recent sau anevrism ventricular sechelar, valvulopatii, endocardită sau prezenţa protezelor valvulare). Coagulograma trebuie controlată periodic, cu stricteţe, pentru a păstra valorile I.N.R. între 2 şi 3 (sub 2 tratamentul nu este eficient, peste 3 creşte pericolul complicaţiilor hemoragice).

Endarterectomia carotidiană este recomandată pacienţilor cu stenoze carotidiene de peste 70% care au suferit în acest teritoriu un eveniment ischemic (infarct cerebral sau AIT). În evaluarea preoperatorie sunt obligatoriu incluse examenul echo-Doppler şi angiografia cerebrală 4 vase. O alternativă la endarterectomie, care însă nu este complet evaluată prin studii clinice este *angioplastia cu stentare carotidiană.* Întrucât stenozele carotidiene se asociază frecvent cu stenoze coronariene, dacă există indicaţie pot fi montate stenturi în ambele teritorii, în aceeaşi şedinţă. Efectuarea endarterectomiei sau stentării carotidiene, fără o evaluare corectă a stării vaselor coronare, presupune un risc major, întrucât este posibil să survină, ca o complicaţie, infarct miocardic acut.

ACCIDENTELE VASCULARE CEREBRALE HEMORAGICE

Din punctul de vedere al cauzelor care le produc, hemoragiile intracraniene se împart în *spontane* (netraumatice) şi *traumatice*. Acumularea patologică a sângelui poate să se producă la nivelul parenchimului cerebral, intraventricular, în spaţiul subarahnoidian sau meningeal. Termenul de **AVC hemoragic** include hemoragiile cerebrale spontane *intraparenchimatoase, intraventriculare* şi *hemoragiile subarahnoidiene*. Acumularea de sânge între dura mater şi arahnoidă *(hematomul subdural)* sau între tăblia internă a craniului şi dura mater *(hematomul extradural)*, cât şi alte tipuri de hemoragii care însoţesc contuzia şi dilacerarea cerebrală apar în urma traumatismelor cranio-cerebrale şi nu sunt AVC hemoragice. În plus, sângerare la nivelul parenchimului cerebral mai poate să apară ca o complicaţie a altor afecţiuni neurologice, cum se întâmplă în transformarea hemoragică a unui AVC ischemic, în sângerarea la nivelul tumorilor cerebrale primare sau metastazelor cerebrale sau în trombozele venoase cerebrale cu infarct venos hemoragic.

AVC hemoragice reprezintă în Europa şi S.U.A. aproximativ 10-15% din totalul accidentelor vasculare cerebrale[237]. Ţările asiatice au o frecvenţă mai mare a AVC hemoragice decât restul zonelor de pe glob.

Morbiditatea şi mortalitatea AVC hemoragice[238] sunt mai mari decât pentru AVC ischemice. Astfel, numai 20% dintre pacienţi recuperează suficient deficitele neurologice după un AVC hemoragic

[237] În România, ponderea AVC hemoragice din totalul AVC este mai mare (35-40%), probabil din cauza unei prevenţii primare mai puţin eficiente, mai ales în ceea ce priveşte identificarea şi tratarea pacienţilor cu HTA.

[238] Tuhrim et al, 1988.

încât să recâştige independenţa funcţională. Rata mortalităţii la o lună de la debut este peste 40%, jumătate dintre aceste decese survenind în primele 48 de ore. Hemoragiile de trunchi cerebral sunt de o gravitate extremă, având o rată a mortalităţii de 75% la 24 de ore de la debut.

Hemoragia cerebrală spontană intraparenchimatoasă

În marea majoritate a cazurilor aceasta apare la **pacienţi cu HTA cronică** şi, mult mai rar, la pacienţi normotensivi. Incidenţa începe să crească după vârsta de 55 de ani şi se dublează cu fiecare decadă de vârstă până la 80 de ani. La pacienţii cu HTA are loc, în timp, afectarea preponderentă a vaselor cerebrale mici (microangiopatie) şi anume ale arterelor lenticulostriate, talamoperforante, ramurilor perforante ale arterelor bazilară şi vertebrale, arterelor cerebeloase superioară şi inferioare. La acest nivel au loc procese patologice de tipul lipohialinozei, necrozei fibrinoide şi formării de anevrisme Charcot-Bouchard. Modificările patologice ale peretelui vascular fac ca la un moment dat acesta să cedeze, de obicei în cadrul unei creşteri de presiune în cadrul unui salt hipertensiv.

Localizarea predilectă a hemoragiei cerebrale a hipertensivului este la nivelul *ganglionilor bazali* (de obicei putamen), *talamusului, punţii* şi *cerebelului*, în această ordine a frecvenţei. Mai rar, hemoragiile lobare sunt determinate de HTA, de obicei având alte etiologii. În *hemoragia intraventriculară*, sursa sângerării se găseşte rar la nivelul sistemului ventricular (în plexul coroid), mai frecvent fiind la nivelul talamusului sau ganglionilor bazali, structuri aflate în vecinătatea sistemului ventricular. Uneori aceasta poate fi determinată de procese patologice subependimare (matrixul germinal, la nou-născuţii prematuri), de angioamele cavernoase sau de malformaţiile arterio-venoase (MAV).

Manifestări clinice. Clasic, AVC hemoragic survine la un pacient vechi hipertensiv, cu antecedente cefalalgice, de obicei în timpul activităţii de zi, cu apariţia, frecvent în interval de câteva minute, a alterării stării de conştienţă, greţei şi vărsăturilor, tulburărilor vegetative cu salt hipertensiv şi tulburări de ritm cardiac, tulburărilor respiratorii şi deficitelor neurologice focale. Gravitatea şi tipul deficitelor sunt determinate de *localizarea* şi *dimensiunea* hemoragiei cerebrale.

Indiferent de localizare, o hemoragie cerebrală de mari dimensiuni poate determina areactivitate până la comă profundă, vărsături, hipertensiune, febră, anizocorie (semn de afectare a trunchiului cerebral, directă sau prin compresiune de vecinătate), hemoragii retiniene subhialoide, rigiditate cefei şi incontinenţă sfincteriană sau retenţie urinară.

Hemoragiile putaminale (care se pot extinde, afectând şi capsula internă adiacentă) se manifestă cu hemipareză/hemiplegie contralaterală, deviaţie conjugată a capului şi globilor oculari către leziune, afazie (dacă este afectat emisferul dominant), neglijare de hemispaţiu contralateral (emisferul nondominant), hemihipoestezie contralaterală, eventual hemianopsie omonimă contralaterală.

Hemoragiile talamice (şi acestea pot avea extensie capsulară) determină clinic hemihipoestezie/hemianestezie contralaterală, hemipareză contralaterală, hemianopsie omonimă contralaterală, afazie şi uneori confuzie, paralizie a oculomotricităţii pe verticală, mioză cu pupile areactive sau pareză de convergenţă.

Hemoragiile de nucleu caudat (care sunt rare) produc confuzie, dezorientare şi hemipareză contralaterală cu deviaţie conjugată a capului şi globilor oculari.

Hemoragiile de trunchi cerebral (de obicei în punte, mai rar cu alte sedii) determină tetrapareză/tetraplegie, alterarea stării de conştienţă până la comă profundă, biplegie facială, mioză bilaterală, paralizie a oculomotricităţii pe orizontală, „bobbing" ocular[239], tulburări vegetative. În hemoragiile pontine survine uneori sindromul locked-in.

Hemoragiile cerebeloase se produc de obicei la nivelul uneia dintre emisferele cerebeloase, determinând ataxie ipsilaterală, uneori pareză facială periferică ipsilaterală, deviaţie laterală a globilor oculari de partea opusă leziunii sau modificare de poziţie a globilor oculari cu deviaţie oblică a axei interpupilare[240], greaţă şi vărsături, cefalee occipitală, vertij.

Tabelul 13 prezintă semiologia oculomotricităţii în hemoragiile cerebrale parenchimatoase ale hipertensivilor.

[239] Mişcări spontane, anormale, ale globilor oculari pe verticală.

[240] În engleză, acest semn este denumit „skew deviation" şi constă în devierea pe verticală a unui glob ocular, astfel încât axa interpupilară devine din orizontală, oblică.

Tabelul 13. Semiologia globilor oculari la pacienţii cu hemoragie cerebrală intraparenchimatoasă

Localizarea hemoragiei	Semne clinice
Putamen	Deviaţia conjugată a globilor oculari către leziune
Talamus	Paralizia oculomotricităţii pe verticală în sus Paralizie de convergenţă Mioză areactivă bilaterală
Punte	Paralizie a oculomotricităţii pe orizontală Bobbing ocular Mioză strânsă bilaterală, dar reactivă
Cerebel	Deviaţia conjugată a globilor oculari de partea opusă leziunii Deviaţia oblică a axei interpupilare

Cu toate aceste particularităţi semiologice, AVC hemoragic nu se poate diagnostica clinic, principala problemă fiind deosebirea de AVC ischemic. Diagnosticul diferenţial în acest caz este imagistic. *Tomografia computerizată (TC) cerebrală* trebuie efectuată de urgenţă şi identifică o hiperdensitate sangvină care adesea determină compresiunea structurilor învecinate şi uneori se însoţeşte de edem perilezional (edemul determină imagine hipodensă pe TC). Adesea, hiperdensitatea se extinde şi la nivelul ventriculilor cerebrali, denotând efracţia sângelui în sistemul ventricular.

Pentru hemoragiile cerebrale parenchimatoase care apar la **pacienţii normotensivi,** cauzele cele mai frecvente sunt, pentru pacienţii sub 50 de ani, *malformaţia cerebrală arterio-venoasă*, iar pentru pacienţii peste 70 de ani, *amiloidoza vasculară cerebrală (angiopatia amiloidă)*. Cauze mai rare sunt tratamentul cronic anticoagulant[241], insuficienţa hepatică de diferite cauze (cel mai frecvent ciroză toxică), boli hematologice (leucemie, anemie aplastică, hemofilie, purpură trombocitopenică, coagulare intravasculară diseminată), insuficienţa renală cronică, caşexia cu deficit de vitamină K, diferite vasculite, consumul de droguri simpatomimetice (cocaină).

Acest tip de hemoragii sunt de cele mai multe ori localizate la nivelul unui lob cerebral (*hemoragii lobare*). Relativ egal afectaţi sunt lobii frontal, temporal şi parietal, hemoragiile lobare occipitale fiind mai rare[242]. Cel mai frecvent, sângerarea are loc în substanţa albă subcorticală. Manifestările clinice în acest caz ţin de lobul

[241] Este vorba mai ales de situaţiile în care pacienţii neglijează controlul periodic al coagulogramei, INR depăşind uneori valorile terapeutice corecte. Această situaţie este relativ frecventă în experienţa clinicii noastre.

[242] Conform Loes et al, 1987.

afectat: deficitul motor sau de sensibilitate contralateral, hemianopsia omonimă contralaterală, deviația conjugată a capului și globilor oculari, afazia și apraxia sunt cele mai frecvente semne neurologice focale.

În situații foarte rare, există *MAV cerebrale* localizate la nivelul *fosei posterioare* care pot determina hemoragie cerebrală, care se manifestă clinic zgomotos, cu semne de trunchi (sindroame alterne), comă, mortalitate importantă.

Notă clinică. Există și hemoragii cerebrale parenchimatoase cu o simptomatologie discretă. Spre exemplu, un AVC hemoragic strict localizat la nivelul lobului parietal non-dominant poate determina numai tulburare de sensibilitate, afectarea schemei corporale, apraxie de îmbrăcare, neglijarea hemispațiului stâng și anozognozie – manifestări care pot fi uneori malinterpretate ca psihiatrice. Instalarea acestui tip de simptome, mai ales la o persoană relativ tânără și fără antecedente psihiatrice, are drept cauză mai degrabă o tumoră cerebrală sau un AVC hemoragic și reprezintă mai rar debutul unei afecțiuni psihiatrice.

Diagnosticul hemoragiilor cerebrale intraparenchimatoase se bazează pe tabloul clinic și pe efectuarea TC cerebrale. Examinarea prin IRM cerebral în secvențele clasice T1 și T2 nu este în mod obișnuit de folos, întrucât nu are o sensibilitate bună în detectarea sângelui în AVC hemoragic acut[243]. Volumul de sânge poate fi aproximat prin ecuația elipsoidă modificată (=A x B x C/2, unde A, B și C sunt dimensiunile maxime ale hiperdensității tomografice în fiecare dintre planurile ortogonale). TC cerebrală cu substanță de contrast este folosită atunci când se suspicionează hemoragia secundară într-o tumoră sau de la nivelul unei MAV cerebrale. Examenul angio-IRM și angiografia clasică 4 vase sunt importante în diagnosticul MAV, al vasculitelor sau altor arteriopatii care se pot complica printr-un AVC hemoragic. Pacienții tineri, fără HTA și fără o cauză evidentă de hemoragie cerebrală trebuie

[243] La mai mult timp de la AVC hemoragic, secvențele IRM identifică prezența sângelui la nivel cerebral, în funcție de modificările chimice și fizice la care este supusă hemoglobina. Spre exemplu methemoglobina intracelulară (stadiul subacut precoce, 3-6 zile de la AVC) determină hiperintensitate în secvența T1 și hipointensitate în secvența T2, methemoglobina extracelulară (stadiul subacut tardiv, 7-12 zile de la AVC) determină hiperintensitate atât în T1, cât și în T2, în timp ce hemosiderina (stadiul cronic, peste 14 zile de la AVC) determină hipointensitate atât în T1, cât și în T2. De aceea, IRM clasic nu este util în prima fază a diagnosticului însă poate fi folosit atunci când se dorește estimarea perioadei de la debut.

urmăriţi şi supuşi investigaţiilor suplimentare în vederea detectării unei MAV cerebrale (aceasta poate scăpa detectării imagistice la debutul AVC, fiind mascată de sânge). Este necesară, de asemenea, efectuarea probelor uzuale de laborator (hemogramă, coagulogramă, biochimie), care pot detecta anomalii capabile să identifice cauza AVC hemoragic. Probele toxicologice sunt necesare în cazuri selecţionate, acestea putînd detecta consumul de droguri simpatomimetice sau de alcool (consumul de alcool este factor de risc pentru AVC hemoragic).

Tratamentul medical în urgenţă constă în intubarea oro-traheală a pacienţilor în comă, scăderea TA cu o ţintă terapeutică de 130 mm Hg pentru TA medie[244] (hipotensiunea poate agrava leziunea cerebrală), administrarea de manitol şi hiperventilaţie pentru scăderea presiunii intracerebrale, tratarea hipertermiei, tratarea, dacă este cazul, a coagulopatiilor cu vitamina K sau plasmă proaspătă congelată, protecţie gastrică, tratamentul crizelor epileptice dacă acestea survin în evoluţie. Studii clinice recente arată că administrarea factorului VII recombinant în AVC hemoragice acute în primele 4 ore de la debut limitează creşterea în dimensiuni a hematomului, reduce semnificativ mortalitatea şi îmbunătăţeşte evoluţia şi prognosticul la 90 de zile[245].

În cazul în care hemoragia cerebrală a survenit din cauza unui tratament anticoagulant excesiv, dar este imperios necesar ca pacientul să primească în continuare, pe termen lung, un astfel de tratament (spre exemplu purtătorii de proteze valvulare cardiace) se apreciază că administrarea de acenocumarol sau warfarină poate reîncepe la 2-3 săptămâni de la debutul hemoragiei.

Tratamentul chirurgical poate fi indicat în hemoragiile lobare superficiale şi este contraindicat în hemoragiile profunde (de la nivelul ganglionilor bazali, talamusului şi punţii). Intervenţia chirurgicală este indicată, de asemenea, în hemoragiile cerebeloase, întrucât există un pericol crescut de creştere a presiunii la nivelul fosei posterioare şi de compresiune asupra trunchiului cerebral. Ideal este ca atunci când este indicată, intervenţia să aibă loc între 6 şi 24 de ore de la debutul AVC hemoragic, întrucât în primele 6 ore sângerarea se opreşte spontan prin compresiunea exercitată

[244] TA medie se calculează după formula $TA_M = (2 \times TA_D + TA_S)/3$. TA_D are o pondere de două ori mai mare decât TA_S pentru că două treimi din timp cordul este în diastolă şi numai o treime este în sistolă. Mai ales la persoanele cu boală vasculară, o TA_M de minim 60 mmHg este necesară pentru o perfuzie adecvată în teritoriul cerebral, coronar şi renal.

[245] Mayer et al, 2005.

asupra vaselor, iar după 24 de ore apar deja modificări fiziopatologice grave în aria perihemoragică. Hemoragia de mari dimensiuni (peste 10 cm^3), cu abolirea stării de conștiență, nu are indicație chirurgicală. Parametrii care trebuie luați în calcul de fiecare dată atunci când se apreciază indicația chirugicală sunt: dimensiunea, localizarea, timpul scurs de la debut, importanța efectul de masă, drenajul lichidului cefalorahidian (LCR), vârsta și comorbiditățile.

Complicațiile cele mai frecvente ale hemoragiilor cerebrale sunt resângerarea, hidrocefalia, hipertensiunea intracraniană, HTA și crizele epileptice. *Resângerarea* se produce adesea nu din aceeași sursă vasculară, ci din focare de la periferia hematomului, din cauza compresiei asupra vaselor, modificărilor inflamatorii și metabolice secundare și eliberării de trombină. Necroza parenchimului cerebral și eliberarea de produși de degradare a fibrinei pot duce la exacerbarea edemului și a hipertensiunii intracraniene, hernierea țesutului cerebral, eventual cu deces prin compresie asupra trunchiului cerebral. Acumularea sângelui intraventricular, în hemoragiile intraventriculare sau cele parenchimatoase cu efracție ventriculară, poate duce la împiedicarea drenajului și a circulației normale a LCR cu apariția secundară a *hidrocefaliei*, recognoscibilă clinic prin degradarea stării pacientului, iar tomografic, prin mărirea dimensiunilor sistemului ventricular și hipodensitate în substanța albă periventriculară. Extravazarea ventriculară a sângelui poate să ducă și la deces, prin provocarea unei suferințe diencefalice severe. Tratamentul acestei complicații se face prin drenaj ventricular extern. Complicații generale ale afecțiunilor grave, cu repaus la pat prelungit, cum sunt pneumonia de aspirație, stările septice sau tromboza venoasă profundă și embolia pulmonară pot apărea, de asemenea.

Prognosticul este afectat negativ de alterarea stării de conștiență la debut, de dimensiunile mari ale hemoragiei, de inundația ventriculară și de apariția hidrocefaliei. Hemoragiile lobare au, la aceleași dimensiuni, prognostic mai bun decât hemoragiile profunde.

Hemoragia subarahnoidiană

Hemoragia subarahnoidiană (HSA) este o hemoragie cerebrală non-traumatică, în care sângele se extravazează în spațiile meningeale, la nivel subarahnoidian (între arahnoida și pia mater). Cauza cea mai frecventă a HSA o reprezintă ruperea *anevrismelor* de la nivelul vaselor piale (peste 80% dintre cazuri). Cauze mai rare sunt

MAV cerebrale, cavernoamele, HTA, disecţiile arteriale, coagulopatiile, anevrismele micotice[246], tumorile cerebrale, fistulele durale. *Mortalitatea* HSA este ridicată, 10% dintre pacienţi decedând înainte de a ajunge la spital şi 40% fiind decedaţi în total la sfârşitul unei săptamâni de la debut[247]. HSA determină şi un grad important de invaliditate, unul din trei supravieţuitori rămânând cu un deficit neurologic sechelar major. Vârsta medie de debut a HSA este de 50 de ani, iar rata mortalităţii creşte odată cu vârsta şi cu severitatea comorbidităţilor.

Majoritatea anevrismelor nu sunt congenitale, ci se formează progresiv prin dilatarea peretelui arterial[248]. Cu toate astea, în formarea anevrismelor sunt probabil implicaţi şi factori genetici, ca urmare a faptului că recunosc o agregare familială, se asociază cu anumite boli genetice (sindrom Ehlers-Danlos, sindrom Marfan) şi există indivizi cu anevrisme multiple. Factori de risc pentru formarea anevrismelor sunt HTA, fumatul, ateroscleroza şi vârsta. După formă, anevrismele se clasifică în saculare şi fusiforme. *Anevrismele saculare* predomină şi sunt localizate mai ales la locul de bifurcaţie a arborelui arterial, la nivelul arterelor carotidă internă, comunicantă anterioară sau cerebrală medie. *Anevrismele fusiforme* sunt mai rare şi sunt localizate în segmentul supraclinoidian al arterei carotide interne şi la nivelul trunchiului bazilar. Spre deosebire de anevrisme, MAV cerebrale sunt congenitale şi constau din ghemuri vasculare de artere şi vene cu şunt anormal, de multe ori cu localizare corticală. MAV se pot manifesta clinic prin cefalee cronică, crize epileptice, semne neurologice focale sau hemoragie cerebrală (subarahnoidiană sau parenchimatoasă).

Manifestări clinice şi diagnostic. Tipic, debutul este caracterizat de o cefalee violentă („cea mai intensă cefalee din viaţă"), uneori însoţită de vărsături, alterarea stării de conştienţă, sindrom meningeal (redoarea cefei, prezenţa semnelor Brudzinski şi Kernig), fotofobie, crize epileptice, eventual semne focale neurologice. Sindromul confuzional şi uneori halucinaţiile sunt mai frecvente la pacienţii vârstnici.

TC cerebral efectuat în primele 24 de ore de la debut are o sensibilitate pentru detectarea sângelui subarahnoidian de 90%,

[246] Reprezintă anevrisme formate în urma unei embolii septice, adesea în endocardita infecţioasă.
[247] Inagawa, 1997.
[248] Brisman et al, 2006.

de aceea puncţia lombară este necesară pentru suspiciunea clinică de HSA cu TC negativă, aceasta având o sensibilitate de aproape 100% dacă este efectuată după 2 ore de la debut (în primele 2 ore şi puncţia poate fi negativă). La peste 12 ore de la debut, LCR începe să devină xantocrom (de culoare gălbuie), din cauza metabolizării hemoglobinei. Dacă puncţia lombară este traumatică (apare „accident de puncţie" cu sângerare locală), se recoltează LCR în mai multe eprubete la rând şi se compară aspectul. În accidentul de puncţie LCR se clarifică progresiv, în schimb în HSA aspectul rămâne nemodificat. La examenul de fund de ochi, care trebuie efectuat înainte de puncţia lombară[249], se evidenţiază uneori microhemoragii retiniene.

Aspectul şi localizarea hiperdensităţii sangvine la TC cerebrală sugerează de multe ori localizarea anevrismului şi prognosticul. Şi semnele neurologice focale pot sugera localizarea topografică a anevrismului (vezi tabelul 14).

Tabelul 14. Semiologia neurologică în funcţie de localizarea anevrismului în HSA

Localizarea anevrismului	Semne neurologice
ACM la bifurcaţie	Hemipareză sau/şi afazie
ACI la originea arterei oftalmice	Scăderea ipsilaterală a acuităţii vizuale
ACI la originea arterei comunicante posterioare	Pareză de nerv oculomotor comun ipsilaterală (strabism, ptoză, midriază)
Artera comunicantă anterioară	Monopareză crurală sau paraparezǎ, abulie, mutism akinetic

Fiziopatologia, evoluţia şi complicaţiile HSA. În urma efracţiei peretelui vascular are loc un spasm arterial, care duce la *ischemie cerebrală* cu apariţia semnelor neurologice de focar aferente teritoriului vascular afectat. Uneori, din punct de vedere clinic, acestea pot avea caracteristicile unui AIT.

După sângerare, are loc formarea unui tromb plachetar, dar acesta are o eficacitate mică în general, existând pericolul *resângerării*, în condiţiile unei presiuni sangvine mari, apărute în contextul saltului hipertensiv reactiv şi vasospasmului. Riscul de resângerare este maxim în ziua debutului, dar se păstrează ridicat în prima lună de la debut (incidenţă cumulativă de 40%).

Mai mult, pe lângă ischemia acută pot apărea *fenomene ischemice tardive*, declanşate de metabolizarea trombilor formaţi în

[249] Decelarea edemului papilar, care de obicei este expresia edemului cerebral important, contraindică puncţia lombară din cauza pericolului de a se complica cu angajare, compresiune a trunchiului cerebral şi deces.

spaţiul subarahnoidian, care declanşează eliberarea de radicali liberi de oxigen şi de proteine vasoactive, cu reacţie inflamatorie şi spasme vasculare difuze şi la distanţă de locul sângerării. Astfel pot apărea microinfarcte la nivelul diencefalului, cu tulburări grave vegetative, instabilitate cardiovasculară cu variaţii mari de TA şi aritmii cardiace, hemoragii digestive, dezechilibre acido-bazice şi ionice (hiponatriemie), fenomene care global au fost denumite *furtună vegetativă*. Incidenţa maximă a acesteia se situează în a doua săptămână de evoluţie (zilele 5-14). Odată cu apariţia fenomenelor vegetative, şansa de supravieţuire a pacientului scade considerabil.

O altă complicaţie care poate surveni este *hidrocefalia internă normotensivă*. Aceasta apare din cauza produşilor de degradare a sângelui care afectează granulaţiile subarahnoidiene la nivelul cărora se resoarbe LCR pentru a fi drenat în sistemul venos cerebral. Treptat are loc o creştere a presiunii intraventriculare a LCR, care în final se egalizează cu presiunea de la nivelul plexurilor coroide unde se secretă LCR. Această tulburare de dinamică duce la mărirea sistemului ventricular, cu afectarea parenchimului cerebral, mai ales la nivelul substanţei albe periventriculare din proximitatea coarnelor frontale, soldându-se clinic cu triada: tulburare cognitivă, tulburare de mers, incontinenţă sfincteriană. Recunoaşterea acestor semne clinice este esenţială, întrucât şuntarea ventriculo-atrială sau ventriculo-peritoneală aduce o ameliorare spectaculoasă, uneori cu remiterea completă a simptomelor.

Evaluarea clinică şi aprecierea evoluţiei se efectuează prin scala Hunt şi Hess[250] (tabelul 15), în funcţie de care se iau şi deciziile terapeutice. Supravieţuirea se corelează invers cu scorul Hunt şi Hess, fiind de 70% pentru scorul I, 60% pentru II, 50% pentru III, 40% pentru IV şi 10% pentru V, în centrele care beneficiază de unităţi de terapie intensivă şi echipe de neurochirurgi cu experienţă[251].

Tabelul 15. Scala Hunt şi Hess pentru HSA

Scor	Manifestări clinice
I	Cefalee moderată cu sau fără sindrom meningeal
II	Cefalee severă, sindrom meningeal, fără semne neurologice focale*
III	Confuzie şi semne neurologice focale discrete
IV	Alterarea stării de conştienţă (stupor) sau semne neurologice focale importante
V	Stare de comă, postură de decerebrare

*cu excepţia deficitelor în sfera nervilor cranieni, care sunt permise pentru scorul II.

[250] Introdusă de William Edward Hunt şi Robert M. Hess în decada a 7-a a secolului trecut.
[251] Inagawa, 1997.

Tratamentul HSA. Pentru un scor Hunt şi Hess de I-IV pacienţii trebuie internaţi de urgenţă în secţia de neurochirurgie, unde se efectuează angiografie cerebrală clasică, se identifică anevrismul şi se intervine chirurgical pentru cliparea acestuia în primele 72 de ore, având în vedere riscul mare de resângerare precoce. În plus, se efectuează drenarea sângelui din spaţiul subarahnoidian pentru a reduce riscul vasospasmului, apariţiei furtunii vegetative şi dezvoltării hidrocefaliei. Pentru pacienţii cu scor V, intervenţia chirurgicală în perioada acută se însoţeşte de mortalitate importantă şi de aceea este recomandată amânarea acesteia pentru cazul în care evoluţia este favorabilă cu tratament medical conservator.

Pentru pacienţii în stare gravă, cu scor Hunt şi Hess de IV sau V, se asigură în urgenţă manevre de terapie intensivă, şi anume intubarea oro-traheală, monitorizarea cardiacă, măsuri de reechilibrare metabolică. Pentru pacienţii cu sindrom de hipertensiune intracraniană se procedează la hiperventilaţie cu o ţintă a pCO_2 de 30-35 mm Hg şi se administrează manitol şi furosemid. Este necesară monitorizarea permanentă a pCO_2, întrucât o scădere prea mare a acesteia poate să agraveze vasospasmul în teritoriul vascular afectat de HSA.

Tratamentul medical specific pentru HSA constă în administrarea de nimodipină per os, în doză de 60 mg la fiecare 4 ore, cu ajustarea dozei în funcţie de valorile TA, pentru o perioadă de 21 de zile. S-a dovedit că nimodipina ameliorează spasmul arterial şi fenomenele ischemice tardive şi se corelează cu un prognostic mai bun[252]. HTA trebuie tratată dacă TA_S depăşeşte 160 mm Hg sau TA_D depăşeşte 90 mm Hg, dar trebuie ca TAS să nu fie coborâtă sub 120 mm Hg, întrucât poate determina agravarea ischemiei produsă de vasospasm, cu afectarea zonei de penumbră ischemică. S-a sugerat că administrarea de statine în acut ar putea aduce un beneficiu suplimentar, îmbunătăţind reactivitatea vasomotorie cerebrală cu reducerea vasospasmului[253], însă nu există încă studii clinice de anvergură care să susţină acest fapt.

Acidul ε-aminocaproic, care previne fibrinoliza, se asociază cu un risc crescut de tromboze multiple şi de aceea nu se mai foloseşte în tratamentul HSA. În aceeaşi situaţie se găsesc şi preparatele cortizonice (dexametazonă, hemisuccinat de hidrocortizon, metilprednisolon), care nu s-au dovedit eficiente în scăderea edemului cerebral şi nici nu acţionează neuroprotector[254].

---

[252] Barker şi Ogilvy, 1996.

[253] Lynch et al, 2005.

[254] Studiile experimentale sugerează că dexametazona poate chiar agrava fenomenul de apoptoză neuronală, în condiţiile unei agresiuni asupra ţesutului nervos (Popescu, 2000).

De asemenea, trebuie tratate şi controlate sindroamele febrile, care pot agrava leziunile cerebrale, glicemia (creşterea glicemiei se tratează cu insulină şi nu cu antidiabetice orale), crizele epileptice, atunci când apar.

TROMBOZELE VENOASE CEREBRALE

Sistemul venos cerebral. Spre deosebire de venele sistemice, venele cerebrale nu au valve şi nici tunică musculară, peretele vascular fiind foarte subţire. Acestea preiau sângele de la nivelul parechimului cerebral, având traiect iniţial prin spaţiul subarahnoidian, apoi perforează arahnoida şi dura mater, drenând în sistemul de sinusuri venoase cerebrale. Sângele de la nivel *cortical şi subcortical* este colectat de către venele cerebrale superioare (drenează în sinusul sagital), vena cerebrală medie superioară (drenează în sinusul cavernos) şi vena bazală (drenează în marea venă cerebrală şi, mai departe, în sinusul drept). Sângele de la nivelul *structurilor cerebrale profunde* este preluat de către vena coroidiană şi vena talamostriată, care formează împreună marea venă cerebrală, care la rândul ei drenează în sinusul drept. Sângele venos de la nivelul *mezencefalului, punţii* şi *cerebelului* este colectat prin vena bazală şi marea venă cerebrală, iar cel de la nivelul *bulbului rahidian* prin venele spinale.

Sinusurile venoase cerebrale sunt structuri unice sau perechi, găzduite de dedublări ale durei mater, care colectează sângele venos cerebral şi drenează lichidul cefalorahidian (LCR). Acesta din urmă se resoarbe la nivelul granulaţiilor arahnoidiene. De la nivelul sinusurilor, sângele venos ajunge în cele din urmă în venele jugulare interne şi mai departe în sistemul cav superior. Sângele venos de la nivelul feţei mediale a emisferelor, structurilor cerebrale profunde, trunchiului cerebrale şi cerebelului este colectat în *sinusul drept*, care se formează prin unirea *sinusului sagital inferior* cu *marea venă cerebrală*, şi care drenează într-unul dintre sinusurile transverse. *Sinsusul sagital superior* este unic, se găseşte în poziţie mediană deasupra coasei creierului şi drenează sângele de la nivel cortical şi subcortical, din regiunea supero-laterală a emisferelor

cerebrale. Acesta se unește la nivelul protuberanței occipitale cu cele două *sinusuri transverse* (drept și stâng), cât și cu *sinusul occipital* (unic) pentru a forma *confluența sinusurilor*. Sinusurile transverse se continuă lateral cu *sinusurile sigmoide*, al căror traiect se îndreaptă inferior și medial, trecând prin foramenul jugular și continuându-se cu venele jugulare interne. Venele oftalmice, venele centrale ale retinei și venele sfenopalatine drenează în *sinusurile cavernoase*, care se găsesc în fosa cerebrală mijlocie și găzduiesc arterele carotide interne și nervii cranieni oculomotor comun, trohlear, abducens și ramurile oftalmică și maxilară ale trigemenului. Sinsurile cavernoase drenează, prin intermediul *sinusurilor pietroase superioare* în sinusurile transverse și prin intermediul *sinusurilor pietroase inferioare* în venele jugulare interne.

Fiziopatologia trombozei venoase cerebrale. Odată cu obstrucția unui trunchi principal venos cerebral se împiedică drenajul și crește presiunea retrograd la nivel capilar. Creșterea presiunii duce la acumularea de lichid interstițial (edem), tulburări metabolice locale, ischemie, iar uneori apare efracția pereților capilari cu extravazarea sângelui. Astfel, asocierea de infarcte cerebrale venoase, care nu respectă un teritoriu arterial, cu hemoragii cerebrale este caracteristică pentru troboza venoasă cerebrală. Aceste infarcte hemoragice sunt însoțite de edem important și se localizează preponderent la nivel cortico-subcortical.

Etiologie. Cauzele trombozei venoase cerebrale se pot împărți în infecțioase și non-infecțioase[255]. Cele infecțioase presupun un focar piogen la nivelul extremității cefalice, în arii învecinate cu structurile meningeale. Condiții patologice variate care asociază status procoagulant pot fi cauze non-infecțioase de tromboză venoasă cerebrală. Tabelul 16 prezintă factorii etiologici cei mai importanți pentru această afecțiune.

Manifestările clinice depind de localizarea sinusului venos afectat, suferința regiunii cerebrale învecinate fiind responsabilă pentru semne neurologice specifice. Simptomatologia debutează adesea cu cefalee, de intensitate moderată sau severă, cu paroxisme declanșate de manevre de tip Valsalva. Se pot asocia grețuri și vărsături, crize epileptice și alterarea stării de conștiență.

Tromboza *sinusului sagital superior* asociază tipic crizele epileptice focale cu deficit motor la nivelul hemicorpului unde debutează și crizele. Mai poate apărea scăderea de acuitate vizuală provocată de edem al nervului optic sau de exudate la nivelul

[255] Ehtisham și Stern, 2006.

Tabelul 16. Etiologia trombozei venoase cerebrale

Cauze non-infecţioase	Cauze infecţioase
Status procoagulant (carenţă de proteină C, S sau antitrombină, sindrom de anticorpi antifosfolipidici)	Meningita bacteriană
Graviditatea şi anticoncepţionalele orale	Empiemul subdural
Deshidratarea	Abcesul cerebral
Boli hematologice (siclemia, purpura trombotică trombocitopenică, policitemia vera)	Sinuzita frontală sau sfenoidală (germenii migrează prin venele emisare, cu rol anastomotic, de la mucoasa sinusală până în sistemul meningeal)
Boli inflamatorii intestinale (Crohn, rectocolita ulcero-hemoragică)	Otomastoidite
Colagenoze (lupus eritematos sistemic, granulomatoza Wegener, boala Behçet)	Alte infecţii localizate la nivelul feţei sau globilor oculari
Sindromul nefrotic şi ciroza hepatică	Infecţia cu HIV
Trauma	
Sindroame paraneoplazice	

maculei. Odată cu dezvoltarea edemului şi apariţia hemoragiilor, şi mai ales odată cu extinderea trombului în sistemul venos profund, starea de conştienţă se poate altera progresiv, apărând sindrom confuzional, tulburări de comportament sau chiar stupor şi comă.

Tromboza de *sinus cavernos* este adesea secundară unor infecţii ale cavităţilor nazale, orbitare sau faciale (furuncul, abces) şi se manifestă clinic prin edem al orbitei cu exoftalmie, ptoză şi chemosis, hiperemie conjunctivală, durere oculară, oftalmoplegie (pareză de oculomotor comun, trohlear şi abducens) şi anestezie în teritoriul oftalmic.

Tromboza de *sinus transvers* este o complicaţie mai ales a infecţiilor din sfera oto-mastoidiană, se prezintă clinic cu semne de sindrom de hipertensiune intracraniană (similar cu cel din pseudo-tumor cerebri), adesea fără semne neurologice focale. Sunt caracteristice cefaleea, greaţa, vărsăturile şi tulburările de acuitate vizuală, eventual un edem papilar asociat.

Dacă tromboza se extinde la nivelul *venei jugulare interne*, apar semnele clinice ale sindromului de foramen jugular, cu afectarea nervilor cranieni bulbari care au traiect la acest nivel (glosofaringian, vag, spinal accesor şi hipoglos).

Diagnosticul trombozei veoase cerebrale se pune pe baza tabloului clinic (sindrom de hipertensiune intracraniană eventual cu semne neurologice focale asociate) şi a investigaţiilor imagistice. TC cerebrală decelează de obicei o zonă hipodensă semilunară,

cortico-subcorticală, înconjurată de edem şi uneori cu hemoragii asociate, care corespunde unui teritoriu venos. IRM cerebral identifică prin secvenţa angio timp venos lipsa de flux în teritoriul venos respectiv, iar în secvenţele clasice evidenţiază infarctul, edemul cerebral şi, dacă este cazul, şi procesul infecţios responsabil (spre exemplu oto-mastoidită sau colecţie la nivelul orbitei etc.).

Mai multe studii clinice[256] au demonstrat valoarea dozării dimerilor D[257] la pacienţii cu suspiciune clinică de tromboză venoasă cerebrală. Creşterea concentraţiei serice a dimerilor D peste 500 μg/ml are o sensibilitate de peste 97%, o specificitate de peste 90% şi o valoare predictivă negativă de 99%, în concluzie, valori normale ale dimerilor D, excluzând diagnosticul de tromboză venoasă cerebrală[258]. Costul încă ridicat al acestei deteminări o face din păcate să nu poată fi utilizată pe scară largă.

Tratamentul trombozei venoase cerebrale constă în administrare de heparină în perfuzie controlată continuă (pe injectomat), cu reglarea dozei în funcţie de APTT. Dozele obişnuite de heparină folosite sunt între 800 şi 1400 UI/oră, ajustându-se pentru păstrarea APTT între de 1,5 şi 2,3 ori valorile de control. După tratamentul în faza acută cu heparină este necesară continuarea cu tratament anticoagulant oral (acenocumarol sau warfarină) pentru cel puţin 6 luni, cu controlul periodic al coagulogramei şi păstrarea INR între 2 şi 3.

În faza acută mai este nevoie, de obicei, de tratamentul edemului cerebral, cu manitol şi tratarea crizelor epileptice cu anticonvulsivante, iar pentru cazurile cu deteriorare neurologică severă se impune intervenţia neurochirurgicală, cu trombectomie deschisă (în cazul sinsurilor abordabile, cum este sinusul sagital superior) şi agenţi trombolitici aplicaţi local. În cazul trombozelor venoase cerebrale infecţioase trebuie identificat focarul septic şi tratat cu antibiotice conform antibiogramei şi eventual cu drenaj chirurgical acolo unde situaţia o impune.

---

[256] Studiul clinic cel mai important este cel al lui Kosinski et al, 2004.

[257] Dozarea dimerilor D este folosită pentru a diagnostica prezenţa trombozelor. Sunt folosiţi în anumite centre în diagnosticul trombozei venoase profunde, a trombembolismului pulmonar şi a coagulării diseminate intravasculare. Produşii de degradare a fibrinei (PDF) se formează din fibrină când aceasta e lizată enzimatic (de către plasmină), indiferent dacă fibrina face parte dintr-un tromb sau nu (este generată frecvent, spre exemplu în inflamaţii) şi de aceea detecţia lor nu are valoare diagnostică. Spre deosebire de PDF, dimerii D sunt produşi numai din fibrina lizată după ce a fost stabilizată de către factorul XIII (deci numai fibrina de la nivelul trombilor) şi de aceea creşterea nivelului seric a dimerilor D poate fi folosită în scop diagnostic.

[258] Pentru detalierea noţiunilor privind valoarea testelor de diagostic, cum sunt sensibilitatea, specificitatea, valorile predictive pozitive şi negative, vezi Sgarbură et al, 2006.

SCLEROZA MULTIPLĂ

Scleroza multiplă este cea mai frecventă dintre afecţiunile demielinizante ale sistemului nervos central[259], mai rare fiind *encefalomielita acută diseminată*, *neuromielita optică* (sindromul Devic), *scleroza cerebrală difuză* (boala Schilder) şi *leucoencefalita acută hemoragică necrotizantă*.

Scleroza multiplă este o afecţiune inflamatorie autoimună, cu o evoluţie de obicei cu pusee şi remisiuni, dar şi cu un caracter constant de progresivitate care în timp duce la acumularea de deficite neurologice. Caracteristică este diseminarea leziunilor „în spaţiu şi timp", la nivel cerebral şi spinal, ceea ce duce la o mare diversitate a semnelor clinice.

Epidemiologie. Prevalenţa variază, în principal cu latitudinea (e mai rară în apropierea ecuatorului şi mai frecventă în apropierea polilor), situându-se între 1 şi 250 de cazuri/100.000 de locuitori[260], probabil recunoscând factori de risc atât genetici, cât şi legaţi de mediul înconjurător. Între 10-15% dintre pacienţii cu scleroză multiplă au o rudă afectată de boală şi riscul de a dezvolta boala este semnificativ mai mare la gemenii monozigoţi decât la cei heterozigoţi (25% faţă de 5%). După traumatisme, scleroza multiplă este a doua cauză de invalidatate a adulţilor tineri. Este o afecţiune mai frecventă la femei decât la bărbaţi (raport global 2:1), şi debutează de obicei între 18 şi 50 de ani, cu un vârf de incidenţă în jurul vârstei de 30 de ani[261]. Sarcina şi tratamentul cu anticoncepţionale scad semnificativ riscul de noi pusee, perioada postpartum creşte acest risc. Astfel, atât susceptibilitatea de a dezvolta boala, cât şi evoluţia acesteia este controlată de factori endocrini.

---

[259] Prima descriere detaliată a afecţiunii, clinică şi histologică, aparţine lui Charcot şi a fost publicată în 1868.

[260] Hauser, 2006. Pentru România nu există date exacte, însă estimarea noastră ar situa prevalenţa între 10-20/100.000 de locuitori.

[261] Noseworthy, 2000.

Patogenie. Până în prezent nu a fost identificat nici un factor etiologic. Evenimentul declanşator al *atacului autoimun* asupra axonilor mielinizaţi din sistemul nervos central este necunoscut. *Bariera hemato-encefalică* suferă tulburări de permeabilitate, în zonele de inflamaţie punându-se în evidenţă infiltrat perivascular bogat în mononucleare. Scenariul patogenic actual presupune că primum movens al afecţiunii ar fi apariţia de *focare inflamatorii minore* la nivelul venulelor postcapilare, probabil într-un context infecţios intercurent. Această inflamaţie iniţială, în condiţiile unei reacţii particulare a sistemului imun, cu proliferarea unor clone de limfocite T citotoxice şi defecte de apoptoză limfocitară (capacitate redusă de a „stinge inflamaţia"[262]), este întreţinută şi amplificată aberant. Deschiderea barierei hematoencefalice asigură mai departe accesul celulelor limfocitare către substanţa albă nevraxială, atacul imun fiind cu timpul direcţionat nu numai împotriva mielinei, ci şi a axonilor şi oligodendrocitelor. Boala se caracterizează astfel prin demielinizare progresivă, deficit de remielinizare, modificări distrofice axonale, pierdere celulară (atât neuroni, cât şi oligodendocite, predominant prin apoptoză) şi glioză reactivă, având şi un caracter neurodegenerativ. Cicatricele gliale astfel formate au o consistenţă scleroasă şi au aspect macroscopic de plăci, de aici afecţiunea mai fiind denumită şi *scleroză în plăci.*

Manifestări clinice. În scleroza multiplă, din cauza diseminării şi localizării impredictibile a noilor leziuni, poate apărea orice semn sau deficit neurologic. Mai frecvent se întâlnesc nevrita optică retrobulbară[263] cu afectarea acuităţii vizuale, deficite motorii cu distribuţie variată (adesea parapareză), semne piramidale (abolirea reflexelor cutanate abdominale, apariţia reflexelor patologice, reflexe osteotendinoase vii), parestezii, diplopie (adesea oftalmoplegie internucleară[264]), ataxie, vertij, tulburări micţionale (retenţie de urină sau incontinenţă), semn Lhermitte[265]. Ca simptome generale,

[262] Rieckmann şi Smith, 2001.

[263] Nervii optici, deşi în clasificările didactice sunt consideraţi nervi periferici, se comportă în patologie precum fibrele de la nivelul sistemului nervos central.

[264] Apare prin afectarea fasciculului longitudinal medial, care conectează nucleii oculomotorililor comuni din mezencefal cu nucleii abducens din punte, permiţând efectuarea mişcărilor conjugate laterale ale globilor oculari. Clinic, la tentativa de a privi lateral în partea opusă leziunii, globul ocular de partea leziunii nu poate face adducţia, apărând un strabism divergent. Cauzele cele mai frecvente ale oftalmoplegiei internucleare sunt scleroza multiplă şi bolile cerebrovasculare.

[265] Parestezii de-a lungul coloanei vertebrale, declanşate de flexia capului, descrise de pacienţi ca un „şoc electric". Semnul a fost mai întâi descris de Babinski, la pacienţii cu traumatism al coloanei cervicale, şi apoi de Lhermitte, la pacienţi cu scleroză multiplă.

pacienţii acuză frecvent fatigabilitate, artralgii, mialgii şi scădere ponderală. Tulburarea cognitivă este frecventă, afectând, la un moment dat în evoluţie, aproape jumătate dintre bolnavi, iar depresia (secundară) poate fi importantă, mai ales la pacienţii cu boală avansată şi invaliditate importantă.

La *primul puseu* de scleroză multiplă, pacienţii prezintă deficit motor sau tulburare de sensibilitate în peste 50% dintre cazuri, nevrită optică în 25% dintre cazuri şi, mai rar, mielită transversă, sindrom cerebelos cu ataxie sau sindrom de trunchi cerebral (o prezentare particulară spre exemplu este cu nevralgie de trigemen).

Pentru cuantificarea deficitelor neurologice şi a progresiei bolii se foloseşte o scală de evaluare cu un scor de severitate de la 0 la 10, Kurtzke Expanded Disability Status Scale[266]. Pacienţii cu scor 0 nu au nici un deficit, la scorul 6 nu pot merge fără cârje, la scorul 8 se deplasează numai cu scaun cu rotile, iar scorul de 10 semnifică decesul.

Forme clinice. În funcţie de evoluţia semnelor şi deficitelor neurologice, scleroza multiplă recunoaşte următoarele forme clinice principale:

1. *Forma recurent-remisivă* (75%) caracterizează afecţiunea în primii ani de la debut în marea majoritate a cazurilor. Deficitul neurologic care caracterizează puseul se instalează relativ rapid (ore sau zile). După un puseu, deficitul neurologic se remite, puseele fiind separate în timp de obicei de luni sau ani.
2. *Forma primar progresivă* (10-15%) se caracterizează prin deteriorare progresivă, fără remiterea deficitelor neurologice, care se instalează mai lent şi treptat (săptămâni). În această formă a afecţiunii, leziunile spinale sunt de obicei preponerente faţă de cele cerebrale. Debutul tardiv este un factor de risc pentru forma primar progresivă.
3. *Forma secundar progresivă* survine la un moment dat în evoluţia pacienţilor cu formă recurent-remisivă, când deficitele neurologice din cadrul puseelor încep să nu se mai remită.
4. *Forma recurent-remisivă progresivă* este rară şi defineşte o evoluţie în pusee, a căror remitere însă nu este completă încă de la debut.

Termenul de *sindrom clinic izolat* se referă la primul episod de deficit neurologic, cu durată de peste 24 de ore, produs de

[266] Kurtzke, 1983.

inflamaţie şi demielinizare în SNC. Între 30% şi 70 % cu sindrom clinic izolat dezvoltă scleroză multiplă, însă dacă IRM demonstrează prezenţa a numeroase leziuni în SNC, clinic mute, riscul de a dezvolta SM este ridicat[267].

Termenul de *scleroză multiplă benignă* care este folosit uneori se referă la o formă de boală cu pusee foarte rare, evoluţie lungă şi remisiune completă sau aproape completă a deficitelor. De multe ori aceşti pacienţi nu sunt diagnosticaţi, IRM cerebrală descoperă un număr mare de leziuni caracteristice şi anamneza atentă identifică prezenţa unor pusee în istoricul clinic. Anumiţi specialişti descurajează folosirea acestui termen întrucât este dovedit că şi în formele „benigne" există o progresie lentă a bolii, de multe ori cu apariţia în timp a tulburării cognitive uşoare şi a atrofiei cerebrale. *Forma fulminantă (acută)* a sclerozei multiple (varianta Marburg) se caracterizează prin instalarea brutală a unor deficite neurologice importante, cu un curs rapid progresiv. IRM cerebrală evidenţiază de obicei leziuni inflamatorii de substanţă albă la multiple niveluri (cerebral, trunchi cerebral, cerebelos şi măduva spinării). După câteva săptămâni de evoluţie pacienţii se află de obicei în stare de comă sau decerebrare şi în câteva luni survine decesul.

Diagnosticul sclerozei multiple pleacă de la prezenţa a cel puţin două leziuni diferite în timp şi spaţiu. Acest principiu se traduce clinic prin prezenţa *a două pusee,* cu deficite neurologice distincte (care să traducă leziuni diferite) şi la distanţă în timp (criteriile Poser[268]). Aceste criterii clinice derivă atât din particularităţile de evoluţie ale afecţiunii, cât şi din problema diagnosticului diferenţial.

IRM cerebrală este, pe lângă anamneză şi examenul clinic neurologic, o investigaţie obligatorie pentru diagnostic. IRM identifică cu acurateţe focarele inflamatorii active (prind contrast la examinarea cu gadolinium) şi plăcile simptomatice şi asimptomatice de la nivelul substanţei albe de la orice nivel. Plăcile se evidenţiază ca hiperintensităţi rotund-ovalare sau lineare în secvenţele T2 şi FLAIR, unele cu hipointesitate corespondentă în secvenţa T1 (cele care au produs cavitaţie). Tipic, plăcile se localizează în regiunea periventriculară, în corpul calos şi juxtacortical, la nivelul fibrelor în „U". Adesea, IRM cerebrală evidenţiază şi atrofie cerebrală, secundară pierderii axonale şi morţii celulare. Rar se întâlnesc leziuni de mari dimensiuni, pseudotumorale, care determină efect de masă şi uneori ajung să fie biopsiate pentru elucidare diagnosticului.

[267] Miller et al, 2005.
[268] Poser et al, 1983.

Sensibilitatea IRM în ceea ce priveşte detectarea leziunilor în scleroza multiplă este peste 90%, însă specificitatea redusă face să nu fie suficient pentru stabilirea diagnosticului.

Examenul LCR este modificat la peste 90% dintre pacienţi. Pleiocitoză monocitară moderată (zeci de celule/mm^3) se întâlneşte mai ales la debut şi în timpul puseelor, momente care corespund unei exacerbări a procesului inflamator. La aproximativ jumătate dintre pacienţi proteinorahia este peste limitele normale. Apariţia benzilor oligoclonale în LCR (expresia imunoglobulinelor sintetizate la nivelul sistemului nervos) este un test cu sensibilitate ridicată (peste 90% dintre pacienţi) dar cu specificitate redusă. În aceeaşi situaţie se găseşte indexul imunoglobulinelor, care se calculează după formula: (IgG din LCR/IgG din ser): (albumină din LCR/ albumină din ser), a cărui valoare mai mare de 1,7 este sugestivă pentru diagnostic (valorea normală este în jur de 1).

Potenţialele evocate vizuale sunt capabile să detecteze leziuni asimptomatice (demielinizare parţială) la nivelul nervilor optici. Prelungirea latenţelor de conducere sau, mai ales, diferenţă semnificativă de latenţă între cei doi nervi optici sunt sugestive pentru diagnosticul de scleroză multiplă (circa 50% dintre pacienţi prezintă astfel de modificări.

Criteriile de diagnostic actuale[269] (McDonald) folosesc informaţiile clinice, imagistice şi paraclinice şi de laborator în stabilirea diagnosticului (tabelele 17 şi 18). Criteriile McDonald au fost revizuite în anul 2005, pentru o mai rapidă evaluare diagnostică şi pentru scăderea numărului de cazuri fals pozitive şi fals negative[270]. Aceste criterii McDonald revizuite sunt redate în tabelul 19.

Tabelul 17. Criteriile IRM de diseminare în timp şi spaţiu a leziunilor din scleroza multiplă (după McDonald et al, 2001)

Diseminarea în spaţiu a leziunilor evidenţiate prin IRM	**Diseminarea în timp a leziunilor evidenţiate prin IRM**
Cel puţin 3 dintre următoarele 4 criterii trebuie să fie îndeplinite: 1. O leziune care captează contrast la examinarea cu gadoliniu sau 9 leziuni hiperintense în secvenţa T2	Cel puţin unul dintre următoarele două criterii trebuie să se îndeplinească: 1. Dacă IRM cerebral se efectuează la mai mult de 3 luni de la puseul clinic, o leziune captantă de gadoliniu diferită ca localizare de cea care a produs puseul este suficentă. Dacă nu există o asemenea leziune, trebuie efectuate reexaminări la intervale de 3-6 luni.

[269] McDonald et al, 2001.
[270] Polman et al, 2005.

(continuare tabelul 17)

Diseminarea în spaţiu a leziunilor evidenţiate prin IRM	Diseminarea în timp a leziunilor evidenţiate prin IRM
1. Cel puţin o leziune infratentorială 2. Cel puţin o leziune juxtacorticală 3. Cel puţin 3 leziuni periventriculare	2. Dacă IRM cerebral se efectuează la mai puţin de 3 luni de la puseul clinic, este nevoie de un nou IRM peste cel puţin alte 3 luni care să demonstreze o leziune captantă de gadoliniu.

Tabelul 18. Criteriile internaţionale McDonald de diagnostic al sclerozei multiple (SM)

Istoricul afecţiunii şi examen clinic neurologic	Condiţii suplimentare pentru diagnoticul de scleroză multiplă
2 sau mai multe pusee şi semne clinice care să ateste 2 sau mai multe leziuni	Nici una – se efectuează IRM cerebrală numai pentru excluderea altor afecţiuni
2 sau mai multe pusee şi semne clinice care să ateste o singură leziune	Diseminare în spaţiu demonstrată prin: ▪ Criteriile IRM din tabelul 17 *sau* ▪ 2 sau mai multe leziuni IRM sugestive pentru SM şi LCR sugestiv pentru SM *sau* ▪ Se aşteaptă un alt puseu cu semne clinice care să ateste o altă leziune
Un singur puseu şi semne clinice care atestă 2 sau mai multe leziuni	Diseminare în timp demonstrată prin: ▪ Criteriile IRM din tabelul 17 *sau* ▪ Se aşteaptă un al 2-lea puseu cu semne clinice care să ateste o altă leziune
Un singur puseu şi semne clinice care să ateste o singură leziune (sindrom clinic izolat)	Diseminare în spaţiu demonstrată prin: ▪ Criteriile IRM din tabelul 17 *sau* ▪ 2 sau mai multe leziuni IRM sugestive pentru SM şi LCR sugestiv pentru SM şi diseminare în timp demonstrată prin: ▪ Criteriile IRM din tabelul 17 *sau* ▪ Se aşteaptă un al 2-lea puseu cu semne clinice care să ateste o altă leziune
Evoluţie a simptomelor şi semnelor clinice insidioasă, progresivă, sugestivă pentru SM	LCR sugestiv pentru SM şi diseminare în spaţiu demonstrată prin: ▪ 1) 9 sau mai multe leziuni IRM în secvenţa T2 sau 2) 2 sau mai multe leziuni spinale sau 3) 4-8 leziuni cerebrale + 1 leziune spinală sau ▪ Potenţiale evocate vizuale modificate şi 4-8 leziuni cerebrale la IRM în secvenţa T2 sau 1-3 leziuni cerebrale + 1 leziune spinală şi diseminare în timp demonstrată prin: Criteriile IRM din tabelul 17 sau progresie continuă pentru 1 an de zile

Tabelul 19. Criteriile McDonald revizuite de diagnostic al sclerozei multiple (SM)

Număr de pusee clinice	Număr de leziuni dovedite de semne clinice obiective	Criterii adiţionale necesare pentru diagnosticul de SM
≥ 2	≥ 2	Nici unul
≥ 2	1	Diseminare în spaţiu demonstrată prin IRM *sau* LCR pozitiv şi ≥ 2 leziuni la IRM *sau* Încă un puseu cu leziune localizată în altă parte a SNC
1	≥ 2	Diseminare în timp demonstrată prin IRM *sau* Un al doilea puseu clinic
1 (mono-simpto-matic/sin-drom clinic izolat)	1	Diseminare în spaţiu demonstrată prin IRM *sau* LCR pozitiv şi ≥ 2 leziuni la IRM *şi* Diseminare în timp demonstrată prin IRM *sau* Un al doilea puseu clinic
Progresivitate insidioasă a semnelor neurologice, sugestive pentru SM		LCR pozitiv *şi* Diseminare în spaţiu demonstrată prin: IRM cerebral cu ≥ 9 leziuni *sau* IRM spinal cu ≥ 2 leziuni *sau* IRM cu 4-8 leziuni cerebrale şi o leziune spinală *sau* IRM cu 4-8 leziuni cerebrale şi PEV pozitive sau IRM cu < 4 leziuni cerebrale, 1 leziune spinală şi PEV pozitive *şi* Diseminare în timp demonstrată prin IRM *sau* Progresivitate continuă cel puţin 1 an

Diagnosticul diferenţial este uneori complicat, mai ales când pacienţii sunt la primul puseu clinic şi prezintă mai multe leziuni evidenţiate prin IRM cerebral. *Vasculitele cerebrale*, cum sunt cele din lupusul eritematos sistemic, poliarterita nodoasă sau sindromul de anticorpi antifosfolipidici, trebuie întotdeauna luate în discuţie. Dintre bolile cerebrovasculare, CADASIL şi MELAS pot determina un tablou clinic şi imagistic asemănător sclerozei multiple. Complicaţiile neurologice ale infecţiei cu HIV, boala Lyme, encefalomielita paraneoplazică, tumorile cerebrale sau spinale, siringo-

mielia şi chiar parazitozele cerebrale intră, de asemenea, în diagnosticul diferenţial.

Nevrita optică are drept cauză scleroza multiplă în 50% dintre cazuri, restul fiind în mare majoritate postinfecţioase. Tumorile cerebrale şi neuropatia optică ischemică produc în general o deteriorare mai lentă a acuităţii vizuale decât cea din cadrul sclerozei multiple.

Mielita transversă acută poate fi produsă de scleroza multpilă, mielite infecţioase sau postinfecţioase, compresie tumorală, abces epidural, infarct spinal.

Prognosticul este mai bun la pacienţii cu debut până la vârsta de 40 de ani, cu debut monosimptomatic, cu formă recurent remisivă şi la care examinări IRM repetate nu relevă noi leziuni.

Tratamentul. Scleroza multiplă este o boală incurabilă. Terapiile actuale se adresează numai formelor recurent-remisivă şi secundar progresivă, pentru forma primar progresivă nici o terapie nedovedindu-se eficace.

Tratamentul puseelor se face, cât mai curând posibil, cu metilprednisolon în perfuzie, în „pulsterapie" (1 g/zi timp de 3-5 zile sau 500 mg/zi timp de 5 zile cu scădere progresivă a dozei pe o perioadă de 10 zile). Metilpredniosolonul scurtează semnificativ durata puseelor, dar nu afectează progresia generală a afecţiunii.

Tratamentul de prevenţie a recăderilor. Mai multe medicamente s-au dovedit eficace în scăderea frecvenţei şi intensităţii puseelor: interferonul beta-1a (Rebif, 44 μg s.c. x 3/săptămână, Avonex 30 ig i.m x 1/săptămână) şi beta-1b (Betaferon 300 μg s.c. la 2 zile), şi glatiaramerul acetat (Copaxone 20 mg s.c., zilnic). Recent a fost aprobat ca tratament de prevenţie a recăderilor şi Natalizumabul (Tysabri, 300 mg i.v, o dată la 4 săptămâni, în spital), care rămâne deocamdată un tratament de linia a doua, întrucât se poate asocia, foarte rar, cu leucoencefalopatia multifocală progresivă[271], afecţiune deseori fatală.

Dintre *imunosupresoare* pot fi folosite în cazuri selecţionate cu pusee frecvente: mitoxantrona, metotrexatul, ciclofosfamida şi azatioprina, toate având reacţii adverse importante şi eficacitate limitată.

[271] Neuroinfecţie generată de către virusul JC, care este ubicuitar, dar poate declanşa afecţiunea în condiţii de imunospuresie.

NEUROINFECŢIILE

Bolile infecţioase care afectează sistemul nervos sunt numeroase şi eterogene, atât prin mecanismele patogenice, cât şi prin manifestările clinice. Toate tipurile de agenţi infecţioşi cunoscute (bacterii, virusuri, fungi, paraziţi, prioni) pot afecta sistemul nervos, fie direct, fie declanşând un răspuns imun patologic, cu mecanism încrucişat. Anumite neuroinfecţii, cum sunt cele cu Treponema pallidum, Borrelia burgdorferi, bacilul Koch sau virusul imunodeficienţei umane, pot lua multe forme şi pot determina aproape orice tip de semn neurologic.

Încă de la început trebuie precizat că pentru stabilirea diagnosticului în marea majoritate a neuroinfecţiilor este necesară efectuarea *puncţiei lombare*, lichidul cefalorahidan (LCR) fiind singura probă biologică de la nivelul sistemului nervos central la care putem avea acces relativ uşor.

Definiţii şi terminologie. În funcţie de localizare, procesul infecţios care inevitabil se însoţeşte de inflamaţie este denumit: *encefalită* dacă afectează substanţă cenuşie sau *leucoencefalită* dacă afectează numai substanţa albă a encefalului, meningită dacă afectează foiţele şi spaţiile meningeale şi *mielită* dacă afectează măduva spinării. Dacă infecţia este localizată la nivelul parenchimului cerebral este denumită *abces cerebral,* iar în proximitatea durei mater, la nivel cranian sau vertebral, poartă denumirea de *abces (empiem) subdural* sau *epidural.* În funcţie de localizarea infecţiei şi manifestările clinice se vor grupa în câteva sindroame mari: *sindromul encefalitic, sindromul meningeal, sindromul mielitic.* În meningite, procesul infecţios afectează adesea şi cortexul cerebral din vecinătate, fiind astfel vorba de o meningo-encefalită care evoluează cu semne clinice mixte. Elementele clinice ale acestor sindroame sunt prezentate sintetic în tabelul 20.

Tabelul 20. Sindroamele mari întâlnite în neuroinfecţii

Sindromul encefalitic	**Sindromul meningeal**	**Sindromul mielitic**
Febră	Febră mare	Durere severă locală, corespunzătoare cu segmentul medular afectat
Cefalee	Cefalee moderată/severă	Paraparezăltetrapareză
Crize epileptice	Fotofobie/fonofobie	Parestezii
Alterarea stării de conştienţă (agitaţie, confuzie, somnolenţă, stupor, comă)	Alterarea stării de conştienţă	Hipoestezie/anestezie cu nivel de sensibilitate
Tulburări de comportament	Greaţă/vărsături	Hipotonie musculară iniţial, apoi spasticitate
Semne neurologice focale (deficit motor, semne piramidale, afazie,hemiansopsie, tulburări de sensibilitate, ataxie, semne de nervi cranieni etc.)	Redoare de ceafă sau durere la flexia capului	Abolirea iniţială a reflexelor osteotendinoase, apoi acestea devin vii
	Dureri radiculare	Tulburări sfincteriene (retenţie acută de urină sau incontinenţă prin preaplin)
	Postură în „cocoş de puşcă" (opistotonus)	

Patogeneză. Germenii infecţioşi pot ajunge la nivelul sistemului nervos central din diferite surse: pe cale venoasă de la focare infecţioase de vecinătate (sinuzite, otomastoidite), prin traumatisme (traumatism deschis cranio-cerebral, fractură de bază de craniu) sau prin însămânţare hematogenă de la distanţă (pneumonie, endocardită). Pătrunderea germenilor în spaţiul subarahnoidian are loc de obicei prin sinusurile venoase, iar căile prin care aceştia pot depăşi bariera hematoencefalică (BHE) sunt variate: prin *transport intracelular*, aşa cum se întâmplă cu Plasmodium falciparum, *centripet* de-a lungul nervilor cranieni sau spinali, ca în infecţiile herpetice, sau prin *endocitoză*, cum este cazul Neisseriei meningitidis. Afectarea BHE se soldează cu inflamaţie la acest nivel, urmată de creşterea permeabilităţii şi influx de lichide şi proteine, cu apariţia edemului cerebral. Prin afectarea vaselor cerebrale *(vasculită infecţioasă)*, adesea au loc procese ischemice urmate de focare de necroză şi de tulburări metabolice cerebrale difuze.

Un factor important în protecţia antiinfecţioasă a sistemului nervos central este imunocompetenţa gazdei care în permanenţă este pusă în balanţă cu virulenţa germenilor infecţioşi.

Neuroinfecţii de etiologie bacteriană

Meningita bacteriană acută

Meningita reprezintă în general un proces inflamator localizat la nivelul leptomeningelui (arahnoida şi pia mater) şi care afectează şi LCR din vecinătate, acesta umplând spaţiul subarahnoidian. Meningitele sunt determinate de o multitudine de agenţi etiologici, infecţioşi sau non-infecţioşi. În funcţie de evoluţie, meningitele sunt *acute* (debut brusc cu instalarea simptomatologiei în 24 de ore, *subacute* (evoluează în zile) şi *cronice* (evoluează în săptămâni sau luni). Meningitele acute sunt aproape întotdeauna de etiologie bacteriană, însă nu toate meningitele bacteriene au evoluţie acută, unele având caracter subacut sau cronic, aşa cum vom descrie mai departe în acest capitol. Meningita acută bacteriană reprezintă o mare urgenţă, starea clinică a pacientului putându-se deteriora rapid în lipsa unui tratament antibiotic adecvat, până la comă şi deces.

Etiologia cuprinde cel mai frecvent, în cazul adulţilor, germeni precum pneumococul (Streptococcus pneumoniae), meningococul (Neisseria meningitidis), bacili gram-negativi (Escherichia coli, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae), stafilococi (Staphylococcus epidermidis sau Staphilococcus aureus) şi, rar, Listeria monocytogenes sau Haemophilus influenzae. Pneumococul şi meningococul sunt responsabili pentru majoritatea meningitelor acute la adulţi (între 50 şi 80%). Tabelul 21 prezintă porţile de intrare ale bacteriilor responsabile de etiologia meningitelor acute.

Tabelul 21. Porţile de intrare ale germenilor implicaţi în etiologia meningitelor acute bacteriene

Germen patogen	Poarta de intrare
S. pneumoniae	Nazofaringe
N. meningitidis	Nazofaringe
Bacili gram negativi (E.coli, P. mirabilis, P. aeruginosa, K. pneumoniae)	Traumatism (cranio-cerebral sau spinal) sau oricare poartă de intrare la imunodeprimaţi
Stafilococi (S. epidermidis, S. aureus)	Endocardite, traumatism (cranio-cerebral sau spinal), şunturi ventriculare infectate, puncţie lombară fără respectarea asepsiei
L. monocytogenes	Tract gastrointestinal
H. influenzae	Nazofaringe

Mecanismele patogenice. După ce are loc însămânţarea directă sau de la distanţă, de la nivelul unui focar infecţios, apare

o inflamaţie difuză a foiţelor meningeale. Faza acută începe cu o *arahnoidită pură*, care este responsabilă pentru cefaleea din sindromul meningeal. Inflamaţia pială duce la fotofobie şi afectarea rădăcinilor nervilor periferici, cu redoare de ceafă şi dureri radiculare. Mijloacele reduse de apărare imună de la nivelul LCR (anticorpi, componente ale sistemului complement şi leucocite în număr redus) fac ca de cele mai multe ori germenii să continue să se înmulţească, afectând cortexul cerebral învecinat şi producând *encefalopatia subpială*, responsabilă pentru crizele epileptice, delir, deficite neurologice variate şi alterarea stării de conştienţă până la comă. La acest nivel au loc fenomene patogenice critice, şi anume creşterea permeabilităţii BHE, apariţia edemului cerebral şi eliberarea de toxine bacteriene. Acestea declanşează mai departe formarea exudatului inflamator, cu eliberarea de citokine şi acumularea de celule inflamatorii care străbat BHE alterată, fenomene responsabile de modificările patologice ale LCR. Inflamaţia şi microtrombozele vasculare declanşate de aceasta duc la lezarea rădăcinilor nervilor cranieni şi la ischemie difuză în parechimul cerebral. De asemenea, pot apărea tromboze ale venelor meningeale, iar inflamaţia se poate extinde, determinând *epidurită* şi *plexită coroidiană*, cu acumulare de fibrină şi alterarea circulaţiei LCR. Acest mecanism duce la apariţia hidrocefaliei la unii bolnavi, ca o complicaţie subacută a meningitei. În plus, în condiţiile în care edemul cerebral se agravează progresiv, acesta duce în cele din urmă la *hernierea ţesutului cerebral* şi deces prin compresiune pe trunchiul cerebral.

Pentru pacienţii netrataţi sau care nu răspund la tratament, în cazul în care nu survine decesul, meningita bacteriană trece în **faza subacută** şi eventual **cronică**, pentru care sunt caracteristice *hidrocefalia hipertensivă*, infiltrarea subdurală, cu *sindrom de hipertensiune intracraniană asociat cu tablou infecţios*, şi *infarctele cerebrale extensive* arteriale şi venoase. Când are loc vindecarea cu **sechele**, acestea sunt *arahnoidita opto-chiasmatică* (apare prin fibroză meningeală şi se manifestă cu afectarea acuităţii vizuale) şi *hidrocefalia cronică*.

Diagnostic. Prezenţa sindromului clinic meningeal obligă la o *investigaţie imagistică* în urgenţă (de obicei TC cu contrast, pentru cazuri selecţionate IRM cu contrast), mai ales dacă pacientul prezintă şi semne focale neurologice, a suferit traumatism craniocerebral sau are o stare de conştienţă alterată. Prin imageria cerebrală se pot diagnostica eventual şi focare infecţioase, cum sunt

sinuzitele sau otomastoiditele, cât și fracturile de craniu în traumatisme sau abcesele cerebrale, care pot determina un tablou clinic similar. TC cerebrală trebuie efectuată obligatoriu dacă examenul de fund de ochi evidențiază edem papilar, pentru a estima gradul de edem cerebral și astfel posibilitatea de a efectua puncția lombară. În fazele precoce ale meningitei bacteriene acute, TC cerebrală evidențiază de obicei edemul cerebral, cu ștergerea giraților și ventriculi de dimensiuni mici, iar în fazele avansate diagnostichează infarctele cerebrale și hidrocefalia.

Când se suspicionează clinic o meningită bacteriană și starea pacientului este gravă, trebuie recoltate *hemoculturi* de îndată ce este posibil și trebuie început tratamentul antibiotic cât mai rapid, chiar înainte de procedurile diagnostice.

Puncția lombară cu analiza LCR este manevra diagnostică esențială în cazul meningitei bacteriene. Modificările LCR caracteristice sunt: presiunea crescută, aspectul macroscopic turbulent sau purulent, pleiocitoza (1.000-10.000 leucocite/mm^3, dintre care 90% polimorfonucleare), hiperproteinorahia (100-500 mg/dl), glicorahia scăzută (sub 40 mg/dl). În plus, din sedimentul LCR se efectuează colorații Gram, care în majoritatea cazurilor identifică germenii. Pe lângă hemoculturi, este util să se însămânțeze și LCR pe mediul de cultură și să se efectueze antibiograma. Pentru diagnosticul etiologic al infecției, sunt necesare ELISA, PCR sau imunoelectroforeza.

Radiografia cord-pulmon trebuie efectuată obligatoriu, întrucât un procent mare de pacienți cu meningită bacteriană suferă simultan de pneumonie (jumătate din cei cu meningită cu pneumococ și în procent mai mic cei cu meningite de alte etiologii).

Tratamentul trebuie început în primele 30 de minute de la prezentarea pacientului, dacă este posibil după efectuarea puncției lombare și după recoltarea de hemoculturi (dacă nu se poate efectua puncția în primele 30 de minute se administrează oricum prima doză de antibiotic și puncția rămâne să fie efectuată ulterior). Această măsură este necesară din cauza riscului de deteriorare rapidă a pacientului, cu impact major asupra morbidității și mortalității. Tratamentul antibiotic trebuie început de fiecare dată empiric și corectat mai târziu în funcție de rezultatul antibiogramei și de evoluția pacientului. Se administrează de obicei cefalosporine (*cefotaximă* sau *ceftriaxonă*) care penetrează BHE cu inflamație. Ca alternative sunt *penicilina G* sau *ampicilina*. În cazul alergiilor la peniciline sau cefalosporine, se poate administra *cloramfenicol*,

care este foarte eficient, însă în cazuri rare tratamentul se poate complica cu aplazie medulară toxică şi deces. O altă posibilitate, care însă implică un cost crescut, este administrarea de *meropenem* (imipenemul este proconvulsivant). La pacienţii care au suferit traumatism cranio-cerebral sau o infecţie a şuntului ventricular este indicată administrarea de *vancomicină*, din cauza probabilităţii mari de a avea o infecţie stafilococică.

Pe lângă tratamentul etiologic cu antibiotic, trebuie efectuat tratamentul complicaţiilor, şi anume administrarea de manitol, furosemid, hiperventilaţie în cazul sindromului de hipertensiune craniană, antionvulsivante în cazul apariţiei crizelor epileptice, şuntarea hidrocefaliei.

Prognosticul depinde întotdeauna de virulenţa germenului patogen şi de statusul de imunocompetenţă al gazdei. Din perspectiva etiologiei, mortalitatea cea mai mare o au meningitele acute cu pneumococ (20% dintre cazuri), care lasă şi cel mai adesea sechele (15% dintre cazuri).

Abcesul cerebral, empiemul subdural şi abcesul epidural

Abcesul cerebral reprezintă o infecţie localizată la nivelul parenchimului cerebral, în urma extinderii de la un focar septic apropiat (otomastoidită, sinuzită – de aceea apare frecvent la nivelul lobului temporal), însămânţării la distanţă (în endocardite, pneumonii, pacienţi cu malformaţii cardiace, chiar infecţii dentare) sau prin inocularea directă a germenilor (traumatism cranio-cerebral sau intervenţie neurochirurgicală).

Debutează cu o *fază encefalitică* (pur inflamatorie) şi apoi trece în *faza de abcedare* (regiune de necroză purulentă încapsulată cu edem adiacent).

Se manifestă *clinic* ca un proces înlocuitor de spaţiu (cefalee şi greaţă/vărsături) asociat cu sindrom febril, cu alterarea strării de conştienţă şi semne focale neurologice, în funcţie de localizare. Se mai pot asocia sindromul meningeal (dacă abcesul se învecinează cu spaţiul subarahnoidian sau ventricular) sau crizele epileptice (dacă este afectat cortexul).

TC cerebrală evidenţiază o regiune rotund-ovalară hipo/izodensă cu un halou hiperdens caracteristic, edemul cerebral şi compresiunea cu deplasarea structurilor învecinate. Însămânţarea LCR pe culturi poate identifica adesea germenul patogen şi antibiograma poate orienta tratamentul.

În faza encefalitică *tratamentul* este medicamentos (antibioterapie), iar în faza de abcedare trebuie făcut drenaj chirurgical. Antibioterapia se face cu doze mari şi pentru o perioadă lungă (2 luni tratament intravenos, urmat de alte 2 luni tratament per os). Edemul cerebral se tratează cu manitol, iar crizele epileptice asociate, cu anticonvulsivante. De asemeneea, trebuie întotdeauna tratat focarul septic primar, când este cazul prin drenare chirurgicală.

Notă clinică. Apariţia unui tablou clinic de encefalită la un pacient diagnosticat cu endocardită infecţioasă trebuie întotdeauna să ridice suspiciunea clinică de abces cerebral.

Empiemul subdural reprezintă o colecţie de material purulent localizată la nivelul spaţiului subdural (între dura mater şi arahnoidă), în 95% dintre cazuri intracranian şi în restul de 5% dintre cazuri la nivel spinal. La nivel cranian este localizat cu predilecţie la nivelul lobului *frontal*, fiind de obicei secundar sinuzitei frontale sau etmoidale. Manifestările clinice pot fi la început discrete (cefalee, febră, istoric de sinuzită), dar odată cu extinderea colecţiei purulente la nivelul spaţiului subdural şi penetrarea la nivelul parenchimului cerebral apar sindromul de hipertensiune intracraniană, semne meningeale, alterarea stării de conştienţă, crizele epileptice şi semnele neurologice focale. TC cerebrală sau de preferinţă *IRM cerebral* (care evidenţiază mai bine colecţiile interemisferice şi pe convexitatea emisferelor) şi LCR cu hiperproteinorahie, pleiocitoză modestă (50 leucocite/mm^3) şi glicorahie scăzută tranşează diagnosticul. *Tratamentul* constă în antibioterapie (ceftriaxonă, cefotaximă) şi drenaj chirurgical. Empiemul subdural este o afecţiune gravă: mortalitatea se situează între 10% şi 20% şi jumătate dintre supravieţuitori rămân cu sechele neurologice.

Abcesul epidural (peridural) reprezintă o colecţie supurativă care se poate localiza la nivel cranian sau spinal, între dura mater şi tăblia osoasă internă a craniului sau, respectiv, arcul vertebral. Însămânţarea se produce adesea direct, în timpul manevrelor neurochirurgicale şi a traumatismelor, din vecinătate (sinusuri paranazale, urevhe medie, orbită) şi mai rar prin însămânţare hematogenă.

Pacienţii cu abces epidural cerebral asociază frevent meningită, abces cerebral şi empiem subdural. Germenii frecvent implicaţi sunt streptococii şi stafilococii. TC cu contrast sau eventual IRM cu contrast detectează colecţia, LCR poate fi normal dacă abcesul nu

a penetrat în spaţiul subdural şi subarahnoidian. Debutul clinic este insidios, cu semne de sindrom infecţios şi cefalee, adesea fiind prezente modificări inflamatorii locale la nivelul scalpului[272]; în funcţie de extensia ulterioară tabloul clinic devine similar cu cel din empiemul subdural.

Abcesul epidural spinal se localizează cel mai frecvent în zona toracică, determină atât compresiune asupra măduvei spinării, cât şi compromiterea vaselor de la acest nivel, se manifestă clinic cu deficit motor paraparetic, tulburare de sensibilitate cu nivel, dureri radiculare şi incontinenţă sfincteriană, însă în cazul evoluţiei fără tratament se poate complica şi poate evolua chiar spre deces. Apare prin însămânţare de la nivelul unui focar endocarditic, urinar, peritoneal sau prin extensie locală în cazul osteomielitei vertebrale. Diagnosticul este furnizat de tabloul linic şi de examenul IRM spinal.

Tratamentul se face cu antibiotice (ceftriaxonă, cefotaximă) şi drenaj chirurgical.

Notă clinică. Instalarea unei parapareze la un pacient cu tablou clinic infecţios trebuie să ridice suspiciunea unui abces peridural spinal.

Meningita tuberculoasă

Tuberculoza este una dintre bolile infecţioase cele mai răspândite[273], considerându-se că o treime din populaţia globului este infectată cu bacilul Koch. Dintre cei infectaţi, aproximativ o zecime[274] dezvoltă boala. În ţara noastră tuberculoza este relativ frecventă. În ţările cu standard economic înalt, incidenţa neuroinfecţiei tuberculoase a scăzut spectaculos, în ultimele 2 decade apărând preponderent la cei infectaţi cu HIV. Primoinfecţia se produce pe cale respiratorie, sediul iniţial al acesteia este alveolar, apoi cu extensie la nivel pulmonar şi adenopatii regionale, moment în care se produce şi bacteriemia, care duce la însămânţarea la distanţă a bacililor. Diseminarea poate avea loc şi în timpul bacteriemiilor, mai frecvente şi mai susţinute, din pneumonia tuberculoasă. La nivel

[272] Denumită şi „tumora puloasă a lui Pott" – Sir Percival Pott (1714-1788) este medicul englez care a descris pentru prima dată abcesul epidural. Tot acesta a descris şi fracturile vertebrale cu paraparezã din tuberculoza spinală, care au primit denumirea de „morbul lui Pott".

[273] Primul caz de tuberculoză (osoasă) din istoria omenirii a fost documentat pentru un schelet găsit în Egipt şi datând din 3500 î.e.n.

[274] Conform datelor Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (www.who.int/tb/surveillanceworkshop).

cerebral aceştia se localizează la nivelul foiţelor meningeale sau al parenchimului cerebral (predominant cortical şi periventricular) ducând la apariţia focarelor cazeoase subpiale sau subependimare. Efracţia acestor tuberculi cerebrali la nivelul spaţiului subarahnoidian duce la însămânţare meningeală extinsă. În plus, vasele care străbat exudatele cazeoase suferă moficări inflamatorii, vasculita rezultantă ducând uneori la tromboze şi infarcte hemoragice, iar degenerare fibrinoidă a pereţilor arteriolelor şi venulelor duce la formarea de microanevrisme care adesea se complică cu hemoragii şi ischemii multifocale, în combinaţie.

Histopatologic s-au identificat exudat în spaţiul subarahnoidian, predominant bazal, cu depozite impresinante de fibrină, leziuni la nivelul rădăcinilor nervilor cranieni, arterite, tromboze, microhemoragii, obstrucţia cisternelor bazale.

Factori de risc pentru meningita tuberculoasă sunt: istoricul de tuberculoză activă, alcoolismul, terapia cortizonică prelungită, infecţia HIV sau imunodepresia de alte etiologii şi aria endemică.

Manifestările clinice sunt febra sau subfebra persistentă, tulburările de comportament, sindromul confuzional, sindromul meningeal (cefalee, redoare de ceafă), semne de nervi cranieni (ambliopie sau cecitate, oftalmoplegie, pareză facială periferică, tulburări de deglutiţie sau de auz), semne neurologice focale (hemipareză, afazie, tetrapareză), tabloul clinic consumptiv, acestea instalându-se pe parcursul a câteva săptămâni (meningita tuberculoasă are o *evoluţie de tip cronic*). Tabloul clinic depinde şi de forma pe care o ia neuroinfecţia tuberculoasă (meningită bazală tipică, meningo-encefalită, tuberculom cerebral, arahnoidită optochiasmatică, meningită spinală, mielo-radiculită).

Diagnostic. În condiţiile suspiciunii clinice de diagnostic trebuie efectuată o *puncţie lombară*, precedată de examen fundoscopic, care poate să identifice *edem papilar* (frecvent în meningita tuberculoasă), atrofie optică sau chiar tuberculoame retiniene.

LCR prezintă tipic o proteinorahie mult crescută (cea mai importantă dintre toate meningitele), de până la 1000 mg/dl, cu depozite de fibrine şi semnul vălului prezent[275], glicorahie scăzută, pleiocitoză 100-500 de leucocite/mm^3, dintre care mai mult de 50% neutrofile. Pleiocitoza lipseşte de obicei la pacienţii HIV pozitivi şi la imunodeprimaţi. Presiunea LCR este de obicei crescută. Aspectul

[275] Încălzirea la flacără a eprubetei cu LCR duce la precipitarea proteinelor în exces şi apariţia lor sub forma unui „văl" albicios.

macroscopic este însă clar, ceea ce adus la încadrarea clasică a meningitei tuberculoase printre meningitele „aseptice"[276] (cu LCR clar, nepurulent). LCR este în general paucibacilar, bacilii Koch fiind greu de evidenţiat. Se fac culturi prin însămânţare pe mediu special (Lowenstein) şi apoi coloraţii Ziehl-Nielson, însă numai ceva mai mult de jumătate dintre cazuri pot fi diagnosticate etiologic în acest fel. O sensibilitate mult mai mare o are metoda PCR, ale căror costuri sunt însă mai ridicate.

Investigaţiile de *imagerie* cerebrală pot evidenţia la nivel cerebral îngroşarea foiţelor meningeale, mai ales în fosa posterioară (meningită bazală), tuberculoame, edem cerebral, hidrocefalie (secundară obturării orificiilor Lushka şi Magendie prin meningita bazală), infarcte şi hemoragii. În meningita spinală examenul de elecţie este IRM cu substanţă de contrast, acesta evidenţiind îngustarea spaţiului subarahnoidian, efect de masă, edem medular cu hiperintensitate în secvenţa T2. Concomitent, poate demonstra şi distrugeri vertebrale cu fragmentare şi osteomielită vertebrală, leziuni caracteristice în spondilita tuberculoasă (morbul lui Pott).

Radiografia pulmonară trebuie efectuată tuturor pacienţilor, aceasta putând releva leziuni pulmonare active sau sechelare.

Tratamentul meningitei tuberculoase constă în administrarea de 3 sau chiar 4 tuberculostatice, hidrazida, rifampicina, pirazinamida şi etambutolul fiind folosite în această ordine. Streptomicina nu trebuie folosită întrucât nu trece BHE.

Prognosticul este, în ciuda posibilităţilor terapeutice actuale, destul de sumbru, între 10% şi 30% dintre pacienţi decedând, probabil şi din cauza faptului că mulţi dintre cei afectaţi prezintă diferite tare şi imunodepresie.

Neurosifilisul

În sifilis[277] pot apărea manifestări neurologice în orice stadiu al afecţiunii. Sifilisul este boală cu transmitere sexuală, iar agentul patogen responsabil este Treponema pallidum, o spirochetă[278] gram negativă. Poarta de intrare este reprezentată de tegument sau mucoase, la nivelul leziunilor minime. Din punct de vedere *fiziopatologic*, procesul principal declanşat de infecţia cu T. pallidum este obliterarea arteriolelor terminale, cu modificări inflamatorii şi

[276] Dintre meningitele aseptice mai fac parte meningite virale, meningitele carcinomatoase, meningita Lyme, şi meningitele din vasculite şi boli granulomatoase.
[277] Denumirea de sifilis provine din greaca veche, în care syphlos înseamnă „şchiop", „beteag".
[278] Din familia spirochetelor mai fac parte genurile Borrelia şi Leptospira.

necroză. La nivelul sistemului nervos central, infecția determină o inflamație cronică a meningelui care în timp se poate complica cu leziuni parenchimatoase.

În evoluția sifilisului se descriu patru stadii. *Sifilisul primar* se declanșează după o perioadă de incubație de 10-90 de zile, manifestându-se printr-o ulcerație dură, nedureroasă, eventual cu adenopatie locală asociată, semne clinice care se remit spontan după 4-6 săptămâni.

Sifilisul secundar se manifestă la săptămâni, chiar luni după cel primar, prin leziuni hiperemice tegumentare localizate la nivelul membrelor și trunchiului (în special pe palme și tălpi), febră, pierdere ponderală, adenopatii, cefalee persistentă. De obicei în această fază are loc însămânțarea meningeală, care ia forma unei meningite asimptomatice (modificări LCR fără sindrom meningeal). *Meningita precoce* afectează numai 2% dintre pacienți și se distinge de obicei prin semne neurologice în sfera nervilor cranieni (ambliopie, pareză facială periferică, surditate brusc instalată). La examinarea LCR se găsește în acest caz pleiocitoză moderată limfocitară (100-400 celule mm^3) și hiperproteinorahie, cu sau fără scădere semnificativă a glicorahiei.

Sifilisul terțiar apare la o perioadă variabilă de la primoinfecție, între 1 și 50 de ani. Clinic se manifestă prin apariția *gomelor sifilitice*, leziuni pseudotumorale la nivelul tegumentului, mucoaselor, oaselor și organelor interne, și a *articulațiilor Charcot*, procese de deformare cu degenerare articulară determinate de alterarea propriocepției (de exemplu „tibia în iatagan"). În faza terțiară apar și manifestările caracteristice neurosifilisului tardiv și sifilisului cardio-vascular (afectează predominant artera aortă).

Sifilisul cuaternar se caraterizează printr-o depresie imunologică marcată, cu apariția encefalitei necrozante fulminante. Acest stadiu se întâlnește astăzi mai ales la pacienții cu SIDA.

Sifilisul latent se definește ca diagnostic serologic de certitudine în absență vreunei manifestări clinice a bolii. Se împarte în sifilis latent *precoce* (sub un an de la infecție) și *tardiv* (peste 1 an de la infecție). Cel precoce este contagios, pe când cel tardiv nu mai este, cele două faze diferind și ca algoritm de tratament.

Neurosifilisul cuprinde, pe lângă meningita precoce menționată mai sus, trei forme de manifestare. *Sifilisul meningo-vascular* apare de obicei la 5-12 ani de la infecție și se manifestă preponderent prin microangiopatie, cu proliferare fibroblastică a intimei, subțierea mediei și infiltrat limfocitar, cu îngustarea sau obliterarea lumenului vascular. Se manifestă prin *AVC ischemice* în teritoriul arterei

cerebrale medii sau al ramurilor trunchiului bazilar. Mai poate apărea un prodrom encefalitic cu modificarea structurii de personalitate, crize epileptice, vertij, cefalee şi insomnie. Afectarea meningeală ia deseori forma clinică a unui sindrom meningeal acut, care se complică cu afectarea nervilor cranieni învecinaţi procesului inflamator (oculomotor comun, trigemen, facial, vestibulocohlear) şi eventual cu hidrocefalie. Diagnosticul este susţinut de LCR cu pleiocitoză mononucleară (peste 100 de celule/mm^3), hiperproteinorahie şi VDRL pozitiv în LCR. Sifilisul meningo-vascular răspunde la tratament.

Tabes dorsalis apare la 20-30 de ani după infecţie şi constă în demielinizarea cordoanelor posterioare medulare şi a rădăcinilor posterioare ale nervilor spinali. Se manifestă clinic prin abolirea reflexelor osteotendinoase, tulburare de sensibilitate proprioceptivă importantă cu ataxie şi tulburare de mers, anestezie termoalgezică însă cu apariţia durerilor lancinante la nivelul membrelor inferioare. Tabes dorsalis se poate însoţi şi de alte simptome, cum sunt disfuncţia autonomă (incontinenţă urinară, impotenţă sexuală), oftalmopareze, pupile Argyll Robertson[279] şi crize de durere epigastrică asociate cu greaţă şi vărsături. Tratamentul specific în acest stadiu nu mai ameliorează simptomatologia.

Paralizia generalizată (demenţa paralitică) apare la 20-30 de ani de la infecţie şi constă într-o meningo-encefalită cronică progresivă care duce la distrugerea cortexului cerebral de la nivelul lobilor frontali şi temporali. Se manifestă clinic prin tulburări iniţial mnestice şi de personalitate şi apoi prin demenţă, cu afazie şi apraxie, tremor, dizartrie, incontinenţă urinară, tulburări de mers, tetrapareză progresivă. Tratamentul poate stopa evoluţia simptomelor dacă este administrat la timp.

Tratamentul neurosifilisului se face în faza simptomatică cu penicilină G, cu 2-4 milioane U.I la 4 ore pentru 10-14 zile. În sifilisul latent se administrează penicilină de depozit la 7 zile.

Neuroborelioza

Borelioza (boala Lyme[280]) recunoaşte drept agent infecţios spirocheta Borrelia burgdorferi, aceasta fiind transmisă oamenilor

[279] Pupilele Argyll Robertson sunt miotice, nereactive la lumină, uneori cu discretă anizocorie. Aceste modificări sunt ca urmare a leziunilor de nucleu Edinger-Westphal. Aceleaşi modificări semiologice la nivel pupilar mai pot apărea şi în encefalopatia Wernicke, diabetul zaharat, neuroborelioză şi scleroza multiplă.

[280] Borelioza a fost denumită boala Lyme, întrucât a fost pentru prima oară descrisă în oraşul Old Lyme din Connecticut, S.U.A., în 1975.

prin muşcătura de căpuşă (Ixodes ricinus). Probabilitatea de transmitere a infecţiei este mică, numai aproximativ 1% dintre cei muşcaţi de căpuşe se infectează. Borelioza este o boală inflamatorie multisistemică care progresează în 3 stadii: de infecţie precoce localizată, precoce diseminată şi cronică diseminată (sau persistentă), în ultimul stadii al bolii ajungând aproximativ jumătate dintre pacienţii infectaţi şi netrataţi. Dintre pacienţii netrataţi, 10-20% prezintă la un moment dat în evoluţie simptome neurologice.

Borelioza precoce localizată se caracterizează prin apariţia la locul inoculării a unei macule sau papule eritematoase nedureroase, la 1-30 de zile de la muşcătura de căpuşă. Acest eritem migrează în timp, de multe ori sub forma unui inel cu rază din ce în ce mai mare (erythema migrans). Apar simptome nespeifice de sindrom infecţios, cu febră, astenie, mialgii, cefalee, care se vindecă spontan, dar corespund diseminării patogene.

Borelioza precoce diseminată se manifestă la săptămâni sau luni de la inocularea germenului patogen, în acest stadiu apărând de obicei semne neurologice şi, mai rar, cardiace. Simptomatologia este plurimorfă, iar sistemul nervos periferic este mai frecvent implicat decât sistemul nervos central. Pacienţii pot prezenta pareze de nervi cranieni (pareza facială periferică e frecventă, uneori bilaterală), mononeuropatii focale multiplex, poliradiculită cu dureri radiculare importante, plexopatii. În această fază poate apărea şi meningita Lyme, cu dureri cervicale, cefalee moderată, febră, astenie şi LCR cu pleiocitoză limfocitară, proteinorahie crescută, dar glicorahie normală. Manifestările cardiace constau în miocardită, pericardită, tulburări de conducere (blocuri atrio-ventriculare).

Borelioza cronică diseminată (persistentă) apare la luni sau ani de la infectare, după o perioadă de latenţă variabilă. În acest stadiu sunt afectate atât sistemul nervos central, cât şi cel periferic, evoluţia tipică fiind cea de encefalopatie subacută (cu modificarea structurii de personalitate, tulburări de memorie, insomnie, depresie), neuropatii (parestezii, deficit motor segmentar, dureri radiculare), uneori asociindu-se şi miozită sau acrodermatită atrofică. Rar apare o leucoencefalomielită severă, al cărei mecanism este vasculitic, care evoluează cu tulburare cognitivă importantă, pareze faciale, surditate, incontinenţă urinară, parapareză spastică, ataxie, crize epileptice şi în care IRM identifică hiperintensităţi la nivelul substanţei albe cerebrale sau medulare, punând uneori problema diagnosticului diferenţial cu scleroza multiplă.

Notă clinică. Debutul clinic cu pareză facială periferică pune probleme de diagnostic diferenţial cu paralizia a frigore (Bell), cu poliradiculonevrita şi cu procesele expansive de unghi ponto-cerebelos. Biplegia facială periferică se întâlneşte şi ea, atât în neuroboreliază, cât şi în poliradiculonervita acută.

Diagnostic. Majoritatea pacienţilor nu îşi amintesc muşcătura de căpuşa însă reţin apariţia eritemului migrator, care apare la peste 80% dintre cazuri. Diagnosticul se bazează pe tabloul clinic, pe prezenţa meningitei limfocitare şi pe confirmarea serologică a infecţiei, în ser şi în LCR. Prima metodă folosită este de obicei ELISA[281], în cazul unui titru crescut de anticorpi anti-Borrelia efectuându-se Western blot[282] sau PCR[283] pentru confirmare.

Tratament. Borelioza este o afecţiune curabilă prin antibioterapie. Pentru pacienţii în stadiul de boreliază precoce localizată, se administrează doxiciclină (100 mg x 2/zi) sau amoxicilină (500 mg x 3/zi) per os, timp de 2-3 săptămâni. Pentru pacienţii cu afectare neurologică sau cardiacă (stadiile diseminate ale bolii) se administrează ceftriaxonă (2 g/zi) intravenos, timp de 2-4 săptămâni. În condiţiile unui diagnostic şi tratament corect, prognosticul este foarte bun, neuroborelioza nefiind responsabilă de sechele.

Encefalitele bacteriene

Acestea sunt extrem de rare, apar în general la imunodeprimaţi. Etiologia este reprezentată de germeni gram-negativi (Brucella şi Legionella) sau gram-pozitivi (Listeria).

Infecţia cu *Mycoplasma pneumoniae* merită menţionată întrucât determină uneori o meningoencefalită severă, care apare în timpul pneumoniei sau traheobronşitei sau după rezoluţia semnelor pulmonare, putând să aibă mecanism patogenic *direct* (caz în care se manifestă ca leucoencefalită hemoragică) sau *mediat imun* (apare encefalomielita postinfecţioasă). Clinic se manifestă cu delir, coreoatetoză, convulsii, deficit motor, afazie. Se poate complica cu edem cerebral important, care să pună în pericol viaţa bolnavului. Puncţia lombară evidenţiază un LCR clar, cu pleiocitoză limfocitară moderată, proteinorahi uşor crescută şi glicorahie adesea normală.

[281] ELISA = enzime linked immunosorbent assay.
[282] Metodă calitativă şi semicantitativă de identificare a proteinelor, bazată pe principii de imunologie.
[283] PCR = polymerase chain reaction.

IRM cerebral evidenţaiză în majoritatea cazurilor leziuni la nivelul substanţei albe cerebrale. Tratamentul se face cu eritromicină (500 mg x 4/zi) sau tetracicilină (500mg x 2/zi), timp de 1-2 săptămâni. Dacă diagnosticul este precoce şi tratamentul este corect, recuperarea poate fi completă, fără sechele.

Neuroinfecţii de etiologie virală

Meningoencefalita virală acută

Formele pe care le pot lua neuroinfecţiile virale sunt reprezentate de meningite, encefalite, mielite, radiculite. Aceste forme apar rar în formă pură, inflamaţia generată de infecţia virală depăşind un segment clasic definit al sistemului nervos. Una dintre cele mai frecvente localizări ale infecţiei este la nivelul foiţelor meningeale, însă în marea majoritate a cazurilor este afectat şi ţesutul cerebral adiacent, în acest caz fiind vorba, de fapt, de o meningoencefalită virală. Mecanismele patogenice pot fi directe, când virusurile au tropism pentru sistemul nervos, sau indirecte, când focarul infecţios este la distanţă şi afectarea sistemului nervos apare prin mediere imunologică (reacţie încrucişată a anticorpilor antivirali).

Tipurile virale cel mai frecvent implicate în neuroinfecţii sunt arbovirusurile, enterovirusurile, virusurile herpetice, virusul Epstein-Barr, virusul citomegalic, virusul limfocitic coriomeningitic, HIV, HTLV, virusul rabic, paramixovirusuri.

Incidenţa meningoencefalitei virale este crescută la nounăscuţi şi sugari şi apoi scade treptat, odată cu vârsta. Rata globală a mortalităţii este redusă, fiind sub 1%, cu toate că anumite tipuri sunt extrem de grave şi pot produce decesul sau lăsa sechele impresionante (de exemplu encefalita herpetică sau orice meningoencefalită virală la gazdele cu imunitate compromisă).

Fiziopatologie. Virusurile pătrund la nivelul sistemului nervos central în două moduri: prin transport sangvin, depăşind BHE (majoritatea), şi prin transport intraneuronal (axonal), centripet (virusurile herpetice, virusul varicelo-zosterian, virusul rabic). La nivelul meningelui sau în parenchimul cerebral apare un răspuns inflamator dominat în primele 24 de ore de polimorfonucleare, devenind însă rapid predominante monocitele şi limfocitele.

Manifestările clinice obişnuite includ cefalee persistentă, iritabilitate, sindrom confuzional, febră, greaţă/vărsături, redoare de ceafă, fotofobie, uneori crize convulsive.

Diagnosticul. În condiţiile unui tablou clinic sugestiv trebuie efectuată puncţia lombară, *examenul LCR* fiind responsabil de diagnosticul diferenţial faţă de alte forme de meningită. Tabelul 22 prezintă comparativ caracteristicile LCR în meningita virală faţă de meningita acută bacteriană.

Tabelul 22. Examenul LCR în meningite

Proprietăţi LCR	Meningite virale	Meningite bacteriene acute
Aspect macrosopic	Clar („apă de stâncă")	Turbulent sau franc purulent
Presiunea	Normală sau discret crescută	Crescută
Celularitate (leucocite/mm^3)	50-200 (mononucleare)	1.000-10.000 (polimorfonucleare)
Proteinorahie	50-100 mg/dl	100-500 mg/dl
Glicorahie	normală	> 40 mg/dl

Din LCR şi din ser trebuie efectuate *culturi*, urmate de coloraţie Gram şi Ziehl-Nielssen pentru exluderea meningitei bacteriene şi tuberculoase. Diagnosticul etiologic poate fi obţinut prin *ELISA* cu detectarea creşterii titrului de anticorpi specifici sau prin PCR. Efectuarea TC cerebrală poate ajuta numai la excluderea altor afecţiuni, cum ar fi abcesul cerebral sau empiemul subdural, de obicei nedecelând modificări caracteristice: în schimb *IRM cerebrală* poate evidenţia hiperintensităţi în secvenţele T2 şi FLAIR care să susţină diagnosticul. *Electroencefalograma* poate fi utilă dacă se suspicionează o encefalită sau pentru diagnosticul unor crize atipice.

Tratament. Nu beneficiază de tratament specific decât infecţiile cu virusuri herpetice, virus varicelo-zosterian, cu HIV şi cu citomegalovirus.

O entitate clinică aparte este **encefalomielita acută demielinizantă (EMAD)**, care apare ca o complicaţie a unor viroze obişnuite (gripă, rubeolă, rujeolă, varicelă) sau după vaccinări şi afectează predominant substanţa albă cerebrală prin mecanism inflamator care seamănă într-o oarecare măsură cu cel din scleroza multiplă. EMAD este o afecţiune monofazică, care apare la copii, în special sub 10 ani. Se caracterizează clinic prin tulburare de comportament, iritabilitate, somnolenţă, afectarea nervilor cranieni (nervita optică este frecventă), crize epileptice, sindrom piramidal, para/tetrapareză. IRM evidenţiază hiperintensităţi caracteristice la nivelul substanţei albe în secvenţele T2 şi FLAIR. Tratamentul se face cu pulsterapie cu metilprednisolon (20 mg/kgc/zi, timp de 3-5 zile) sau cu imunoglobuline umane (2 g/kgc în total, administrate în 2-5 zile).

Neuroinfecţia herpetică

Virusurile herpetice sunt ubicuitare, infecţia herpetică fiind asimptomatică în aproximativ 80% dintre subiecţi, însă atunci când devine simptomatică capătă de obicei caracater recurent şi uneori poate chiar să fie ameninţătoare de viaţă, mai ales la imunodeprimaţi. Există două tipuri de virusuri herpetice simplex (VHS): VHS1 şi VHS2. Acestea sunt asemănătoare din punctul de vedere al genomului viral, însă se transmit în mod diferit: VHS1 prin contact cu saliva infectată, iar VHS2 pe calea contactului sexual sau la naştere, prin trecerea nou-născutului prin tractul genital infectat al mamei.

Patogeneză. Infecţia cu virusuri herpetice are trei proprietăţi caracteristice: neurovirulenţa, latenţa şi reactivarea.

VHS1 pătrunde în organism, în general în copilărie sau adolescenţă, prin leziuni ale mucoasei orale, şi se cantonează la nivelul ganglionilor trigeminali sau a bulbilor olfactivi, unde rămâne în stadiu dormant (latent). Infecţia se poate reactiva, în contextul afecţiunilor febrile, imunodepresiei, expunerii la soare, menstrei, stresului emoţional, evoluând spre keratoconjunctivită, gingivostomatită, herpes labial sau encefalită. Accesul către sistemul nervos central este asigurat de către transportul axonal centripet, prin fibrele nervilor cranieni trigemen şi olfactiv. Studiile epidemiologice nu au găsit nici o corelaţie între incidenţa herpesului labial şi a encefalitei herpetice.

VHS2 este inoculat prin microleziuni ale mucoasei genitale, în timpul contactului sexual, şi după infecţia locală (care uneori poate rămâne asimptomatică) se cantonează la nivelul ganglionilor sacraţi.

Meningita herpetică este în general benignă, se întâlneşte la adulţi, este de obicei produsă de VHS2, mai rar de VHS1. Sindromul meningeal debutează la 5-10 zile de la apariţia leziunilor genitale şi se remite spontan după o săptămână. Uneori afecţiunea ia forma *meningitei limfocitare recurente benigne* (meningită Mollaret)[284]. Se tratează cu aciclovir (200 mg x 5/zi, timp de 5-7 zile).

Encefalita herpetică a nou-născutului este cu VSH2, se transmite perinatal, prin contact cu secreţiile genitale infectate, se asociază în general cu leziuni multiple viscerale (pulmonare, cardiace, hepatice) şi netratată are o rată a mortalităţii ridicată (peste 50%). Chiar diagnosticată şi tratată corect lasă de multe ori sechele neurologice importante. Tratamentul se face cu aciclovir injectabil (20 mg/kgc la 8 ore, timp de 2 săptămâni).

[284] Tyler, 2004.

Encefalita herpetică a adultului este de cele mai multe ori o boală gravă, rapid progresivă, cu potenţial mare de morbiditate neurologică şi letalitate. Rata mortalităţii atinge 70% în lipsa tratamentului şi 20% în condiţiile unui diagnostic precoce şi a unui tratament adecvat. Circa o treime din encefalitele herpetice par a fi provocate de infecţia primară, restul apărând în cadrul reactivărilor, ceea ce duce la două vârfuri de incidenţă, unul înainte de 20 de ani şi unul după 50 de ani[285].

Manifestările clinice se instalează cu un caracter subacut, şi constau într-un prodrom cu febră, cefalee, greaţă, somnolenţă, urmate de semne focale neurologice, în special de lob temporal, cum sunt halucinaţii olfactive, crize epileptice, sindrom confuzional cu tulburări de comportament şi memorie, afazie, sindrom piramidal. Odată cu agravarea, survin: alterarea stării de conştienţă până la comă, redoarea de ceafă şi apariţia semnelor sindromului de hipertensiune intracraniană.

Diagnosticul se bazează pe tabloul clinic, examenul LCR, imagerie cerebrală şi electroencefalografie. În *LCR* se evidenţiază o pleiocitoză de tip mononuclear, cu 100-200 leucocite/mm^3, uneori fiind prezente şi hematii în număr semnificativ, proteinorahie moderat crescută (80-300 mg/dl), glicorahie normală sau uşor scăzută. Analiza prin PCR a LCR are sensibilitate şi specificitate înalte (95%, respectiv 99%)[286], fiind extrem de utilă pentru diagnosticul etiologic. În plus, cuantificarea încărcăturii virale prin PCR se corelează cu evoluţia, persistenţa ADN viral în pofida terapiei antivirale fiind un factor de prognostic nefast. *TC cerebrală* nu identifică de obicei leziuni specifice, în unele cazuri apărând imagini hipodense la nivelul lobilor temporali şi edem perilezional sau hiperdensităţi sangvine suprapuse la nivelul zonei hipodense (în cazul mai rar al formei necrozante hemoragice). *IRM cerebrală* este investigaţia imagistică de elecţie, aceasta evidenţiind precoce modificări bilaterale, în regiunile temporale mediale şi bazale şi în regiunile frontale inferioare, sub formă de hiperintensităţi în secvenţele T2 şi FLAIR, uneori cu hipointensităţi corespondente în secvenţa T1. Înregistrările *electroencefalografice* identifică focare de vârfuri sau unde lente, uneori unde ascuţite periodice, cu o frecvenţă de 2-3 Hz în derivaţiile temporale. Modificările electrice apar precoce (chiar înainte de modificările imagistice), au sensibilitate ridicată, dar sunt

[285] Aksamit, 2005.
[286] Domingues et al, 1998.

nespecifice. *Biopsia cerebrală* se practica în trecut pentru diagnosticul etiologic, fiind înlocuită în ultimul deceniu de analiza PCR.

Tratamentul trebuie început cât mai precoce cu putinţă şi constă în administrarea de aciclovir în perfuzie (10 mg/kgc la fiecare 8 ore timp de 2-3 săptămâni). În plus, trebuie tratate crizele epileptice atunci când apar (preferabil cu carbamazepină sau fenitoină) şi edemul cerebral (manitol, hiperventilaţie). Cazurile grave au nevoie de monitorizare în secţiile de terapie intensivă.

Manifestările neurologice ale infecţiei cu HIV

Infecţia cu HIV1 poate să determine leziuni la nivelul sistemului nervos prin mai multe *mecanisme*: direct (prin neurovirulenţa HIV), indirect (autoimun), secundar imunodepresiei (neuroinfecţii oportuniste), prin toxicitatea medicamentoasă sau prin deficite nutriţionale (secundare enteropatiei)[287]. Multitudinea complicaţiilor neurologice ale infecţiei cu HIV este impresionantă şi practic nu există pacienţi în stadiul de SIDA care să nu sufere o afectare neurologică. Tabelul 23 încearcă să sistematizeze aceste complicaţii, în funcţie de mecanismul lor de producere.

Tabelul 23. Complicaţiile neurologice din infecţia cu HIV şi mecanismele lor patogenice

Complicaţii	**Mecanisme patogenice**
La nivelul sistemului nervos central	
Complexul SIDA-demenţă	Neurotoxicitate directă a HIV (virotoxine)
Encefalopatia HIV	Neurotoxicitate directă a HIV (virotoxine)
Accidente vasculare cerebrale (ischemice şi hemoragice)	Neurotoxicitate directă a HIV (coagulopatie) Mecanism autoimun (sindrom de anticorpi antifosfolipidici) Imunodepresie (infecţiile oportuniste se complică cu vasculită cerebrală şi cu endocardită, care la rândul ei duce la anevrisme micotice şi la embolii)
Mielopatia vaculolară	Neurotoxicitate directă a HIV (virotoxine)
Encefalită virală (herpetică, cu CMV sau alte virusuri)	Imunodepresie
Meningită bacteriană sau fungică (cu criptococ, tuberculoasă sau alte bacterii)	Imunodepresie
Abces cerebral	Imunodepresie

[287] Maschke et al, 2000.

(continuare tabelul 23)

Complicaţii	Mecanisme patogenice
Neurosifilis	Imunodepresie
Parazitoze cerebrale (toxoplasmoză, cisticercoză)	Imunodepresie
Limfom cerebral	Imunodepresie
Leucoencefalopatia multifocală progresivă	Infecţie oportunistă cu virusul JC (imunodepresie)
Mielită virală (cu VSH sau virus varicelo-zosterian)	Imunodepresie
Degenerescenţă subacută combinată (deficit de B12 sau acid folic)	Enteropatie cu malabsorbţie
La nivelul sistemului nervos periferic	
Neuropatii periferice diverse	Neurotoxicitate directă a HIV (virotoxine) Infecţie oportunistă cu CMV (imunodepresie) Toxicitate medicamentoasă (didanozină, dideoxicitidină, stavudină)
Neuropatii inflamatorii demielinizante (*acută*, sindrom Guillain-Barré sau *cronică*, CIDP)	Mecanism autoimun
Mononeuropatia multiplex	Mecanism autoimun Infecţie oportunistă cu CMV (imunodepresie)
Neuropatie autonomă	Toxicitate medicamentoasă (antiretrovirale)
La nivelul sistemul muscular	
Polimiozită	Neurotoxicitate directă a HIV (virotoxine)
Miopatie	Neurotoxicitate directă a HIV (virotoxine) Toxicitate medicamentoasă (zidovudină)
Sarcom Kaposi	Imunodepresie

Afecţiunile neurologice care apar la *seroconversie* sunt mai frecvent neuropatiile inflamatorii demielinizante, encefalopatia HIV (cu delir, confuzie şi crize epileptice), meningita HIV (de obicei benignă şi cu remisiune spontană), pareze izolate de nervi cranieni, mielite, radiculite. Dimpotrivă, *complicaţii tardive*, care apar la mai mulţi ani de la infecţia cu HIV (în stadiul de SIDA), sunt: mielopatia vacuolară, complexul SIDA-demenţă, neuropatii cronice şi infecţii sau tumori oportuniste.

Afectarea cerebrală se mai poate sistematiza semiologic în complicaţii care se prezintă cu semne neurologice *predominant non-focale* (encefalopatia HIV, complexul SIDA-demenţă, encefalitele virale herpetică sau cu citomegalovirus şi encefalopatiile metabolice) şi complicaţii care se prezintă cu semne neurologice *predominant focale* (limfomul primar cerebral, leuocencefalita multi-

focală progresivă, abcesul cerebral, toxoplasmoza şi cisticercoza cerebrale, criptococoza cerebrală, neurosifilisul).

Alte neuroinfecţii virale

Neuroinfecţia rabică (turbarea) este produsă de către virusul rabic, din familia rabdovirusurilor, transmis omului prin muşcătură de către mamifere cum sunt vulpea, ratonii, câinii. La locul inoculării are loc replicarea virală iniţială, urmată de ascensiunea axonală a virusurilor, de-a lungul nervilor periferici, până la nivel medular, unde afectează neuronii motori periferici şi apoi către segmentele superioare ale sistemului nervos central. După un prodrom infecţios, apar laringospasm, opistotonus, mioclonii, hidrofobie urmate de tetrapareză progresivă, disfuncţie autonomă importantă şi pareze multiple de nervi cranieni. *Tratementul profilactic* după muşcătură se face cu imunoglobuline antirabice specifice.

Poliomielita este produsă de virusurile polio (tipurile 1, 2 şi 3), care sunt enterovirusuri. Replicarea virală iniţială are loc în peretele intestinal şi în epiteliul nazo-faringian, după care virusul este diseminat sangvin, ajungând astfel şi la nivelul sistemului nervos central. Poliomielita este descrisă clasic din punct de vedere clinic ca *poliomielită minoră* (sindrom infecţios nespecific, fără afectarea sistemului nervos) şi *poliomielită majoră* (cu meningită în stadiul preparalitic şi para/tetrapareză flască predominant proximală în stadiul paralitic). Uneori există o reactivare a afecţiunii după ani de la stabilizarea deficitelor neurologice (*sindromul postpoliomielitic*), cu accentuarea parezei, artralgii şi sindrom infecţios. *Prevenţia* se realizează prin vaccinare cu virusuri atenuate. Poliomielita este practic eradicată în prezent în Europa şi S.U.A.

Infecţia varicelo-zosteriană este determinată de virusul cu acelaşi nume, care în copilărie duce la apariţia varicelei (vărsat de vânt). Virusul are ca poartă de intrare orofaringele şi căile respiratorii superioare şi după faza de diseminare se cantonează în ganglionii nervilor spinali şi cranieni, rămânând în fază latentă. Reactivarea are loc în condiţii de imunodepresie şi duce la transportul axonal al virusurilor, până la nivelul dermatomului corespunzător, unde produce leziunile cutanate caracteristice herpesului zoster: prurit, durere, erupţie veziculară. Uneori leziunile se localizează în teritoriul oftalmic sau otic. Tratamentul constă în administrarea de aciclovir injectabil (5 mg/kgc la 8 ore, timp de 7 zile).

Tetanosul este provocat de infecţia cu Clostridium tetani, prin eliberarea de toxine în torentul sangvin (tetanospasmina).

Tetanospasmina pătrunde la nivelul plăcilor motorii şi apoi ascensionează centripet folosind tranportul axonal retrograd, pentru a ajunge la nivel medular unde blochează activitatea interneuronilor inhibitorii spinali. Clinic, acest proces se traduce prin spasme musculare dureroase, de scurtă durată, la nivelul tuturor grupelor musculare, spontane sau declanşate de diverşi stimuli (sunete, atingere). Pe lângă aceste contracţii involuntare intermitente, apare şi o hipertonie susţinută, la nivelul musculaturii feţei (risus sardonicus), maxilarelor (trismus), laringelui (laringospasm), musculaturii cervicale şi abdominale. *Prevenţia* se realizează prin imunizare cu imunoglobuline specifice după tarumatisme care provoacă plăgi.

Neuroinfecţii de etiologie parazitară

Parazitozele cerebrale sunt afecţiuni în general rare, care au incidenţă mult crescută la persoane imunodeprimate (de exemplu pacienţi cu SIDA). Cele mai frecvente infecţii parazitare care afectează sistemul nervos sunt cisticercoza şi toxoplasmoza. Echinococoza (chistul hidatic cerebral), infecţia cu amoeba Naegleria fowleri şi altele sunt mult mai rare şi nu fac subiectul acestui manual.

Neurocisticercoza este parazitoza cerebrală cea mai frecventă şi apare în urma ingestiei de carne de porc infestată cu ouă de Taenia solium. Infecţia este rară în Europa şi S.U.A., fiind endemică în America Centrală şi de Sud şi în anumite regiuni din Asia. Mulţi pacienţi infectaţi sunt asimptomatici. Atunci când apar, manifestările clinice constau în crize epileptice, generalizate sau parţiale, cefalee de tip migrenos, tulburări de comportament[288]. Uneori neurocisticercoza se complică cu hidrocefalie, sindrom de hipertensiune intracraniană, pareze de oculomotricitate sau chiar accidente vasculare ischemice sau hemoragice. *Diagnosticul* presupune evidenţierea cisticercilor şi a edemului perilezional prin TC sau IRM cerebrală (imagini rotunde, de mici dimensiuni, hipodense la TC şi hipointense în secvenţa T1 la IRM, eventual cu calcificări), LCR cu pleiocitoză mononucleară, hiperproteinorahie, glicorahie normală, IgG crescute şi uneori benzi oligoclonale, leucocitoză cu eozinofilie şi ELISA cu titruri crescute de anticorpi în LCR. *Tratamentul* medicamentos se face cu praziquantel sau albendazol, fiind precedat de o cură scurtă (4 zile) de dexametazonă. Ad-

[288] Garg, 1998.

ministrarea de manitol poate fi necesară în caz de edem cerebral şi în cazul apariţiei crizelor epileptice se administrează anticonvulsivante (carbamazepină, fenitoină). Tratamentul chirugical poate fi necesar pentru hidrocefalie, acumularea de chiste în spaţiul subarahnoidian sau extirpare de focar epileptic. În majoritatea cazutilor, prognosticul este favorabil.

Toxoplasmoza este produsă de infecţia cu protozoarul Toxoplasma gondii, a cărei gazdă obişnuită este pisica, dar poate fi purtată şi transmisă de un număr mare de mamifere. Toxoplasmoza este în general o afecţiune autolimitată, fiind periculoasă numai pentru imunodeprimaţi şi pentru feţii ale căror mame sunt infectate. Infecţia se produce la om prin ingestia de chiste. În cazurile rare, când afectează sistemul nervos, poate determina *meningoencefalită* sau *leziuni cerebrale focale*. Infecţia este de obicei multisistemică, cu determinări oculare, cardiace şi hepatice. Manifestările neurologice depind de localizarea leziunilor, diagnosticul se bazează pe imageria cerebrală (IRM cerebrală cu gadoliniu este metoda de elecţie) şi pe identificarea serologică a unui titru crescut de anticorpi anti-toxoplasma. De obicei apare eozinofilia, care are însă un caracter nespecific. Tratamentul este de obicei eficient şi constă în administrarea de pirimetamină sau sulfadiazină pentru 4-6 săptămâni.

Neuroinfecţii prionice

Bolile prionice sau encefalopatiile spongiforme transimisibile, afectează atât oamenii, cât şi animalele şi sunt produse de prioni, particule infecţioase care reprezintă proteine modificate[289]. Din familia acestor boli fac parte, în patologia umană, boala Creutzfeldt-Jakob, boala Gerstmann-Sträussler-Scheinker, boala Kuru, insomnia fatală familială şi insomnia fatală sporadică, iar în patologia veterinară encefalopatia spongiformă bovină (boala vacii nebune), ovină (scrapie[290]), felină şi a altor mamifere (nurci, căprioare, elani). Bolile prionice au o perioadă de incubaţie foarte lungă însă, din momentul în care debutează simptomatologia, devin rapid pro-

[289] Descrise de către medicul american Stanley B. Prusiner în 1982, care pentru această descoperire a primit premiul Nobel pentru medicină în 1997. Denumire de „prion" vine de la particulă proteinacee infecţioasă.

[290] Boala a fost denumită „scrapie" („frecătură" în engleză) de la tendinţa oilor afectate de a se sprijini permanent de gardul tarcului, din cauza ataxiei de care suferă.

gresive şi evoluează inexorabil către deces. Aceste afecţiuni mai au o trăsătură care le face unice: se pot transmite infecţios, se pot moşteni şi pot apărea sporadic, în egală măsură.

Din punct de vedere **anatomopatologic**, bolile prionice afectează substanţa cenuşie a sistemului nervos central, determinând moarte celulară masivă, gliază cicatriceală şi vacuolaţie neuronală cu aspect asemănător unui burete, de unde provine şi numele de „encefalopatii spongiforme". La nivel cerebral se identifică şi numeroase plăci de amiloid, asemănătoare cu cele din boala Alzheimer.

Patogeneză. Proteina prionică normală (PrP^C) este ubicuitară, fiind exprimată în cantităţi crescute la nivelul membranelor neuronale. Funcţia sa este încă necunoscută; este posibil să participe la transportul sau metabolismul cuprului. Proteina prionică modificată (PrP^{SC}) apare printr-o schimbare a structurii cuaternare a PrP^C şi are proprietatea ca atunci când pătrunde în celule sănătoase să determine conversia PrP rezidente în PrP^{SC}, declanşând astfel un cerc vicios al infecţiei care se perpetuează fără oprire. Bolile prionice se transmit natural pe care orală sau transcutană, dar se pot transmite şi prin transfuzii de sânge sau folosirea de instrumentar chirurgical infectat. Primul sediu al replicării prionice îl reprezintă organele limfoide periferice (splină, ganglioni limfatici). Pot ajunge în sistemul nervos central prin diseminare hematogenă şi penetrarea BHE sau centripet prin ascensiune axonală de-a lungul nervului vag.

Boala Creutzfeldt-Jakob este cea mai frecventă dintre bolile prionice umane şi recunoaşte *forma sporadică*, *forma familială* (moştenită) şi *forma infecţioasă* (*iatrogenică* şi *forma variantă* – provocată de ingestia de carne de vacă bolnavă de encefalopatie spongiformă bovină).

Clinic, afecţiunea debutează cu tulburare cognitivă rapid progresivă, asociată cu mioclonii. Alte simptome sunt sindromul cerebelos, cu ataxie, hipotonie şi tulburare de echilibru, tulburare de comportament, sindrom piramidal şi extrampiramidal, mutism akinetic. Înregistrarea *electroencefalografică* evidenţiază un traseu specific, cu paroxisme periodice sub formă de unde ascuţite sau vârfuri pe un fond de unde lente. IRM cerebrală evidenţiază hiperintensităţi tipice în secvenţa FLAIR la nivelul cortexului, ganglionilor bazali şi talamusului. Un semn patognomonic este considerat semnul „crosei de hochei" dat de hiperintensitate la nivelul putamenului şi capului nucleului caudat. LCR este normal din punct de vedere biochimic şi al celularităţii însă conţine niveluri

crescute ale proteinei 14-3-3 (dozarea are sensibilitate și specificitate peste 90%). Dacă diagnosticul nu este clar după investigațiile neinvazive, se poate efectua biopsie cerebrală.

Tratament și prognostic. Pentru bolile prionice nu există tratament eficient în momentul actual. Evoluția de la debut până la deces durează în medie 8 luni pentru forma sporadică, 14 luni pentru forma variantă și 26 de luni pentru forma familială. Afecțiunea sporadică are un maximum de incidență după vârsta de 60 de ani, cea familială între 45 și 50 de ani, iar cea variantă între 25 și 30 de ani.

STAREA DE CONŞTIENŢĂ, SOMNUL ŞI ALTERĂRILE ACESTORA

Conştienţa reprezintă capacitatea individului aflat în stare vigilă de a-şi realiza propria existenţă şi pe cea a mediului înconjurator şi de a avea o percepţie şi reactivitate adecvate. Conştienţa este un proces activ cu multiple componente, printre care atenţia, memoria, motivaţia, gândirea abstractă şi realizarea de acţiuni cu diferite scopuri.

Este important să diferenţiem de la bun început conştienţa de *cunoştinţă*, respectiv *conştiinţă*. Astfel, *cunoştinţa* se referă la cunoaştere, cunoştinţele unui individ însemnând totalitatea informaţiilor pe care le are cineva într-un anume domeniu[291]. *Conştiinţa* este, în schimb, o funcţie complexă a individului uman, care implică norme valorice în baza cărora îşi modulează comportamentul[292].

În fiziologia sistemului nervos, se descriu două proprietăţi importante ale conştienţei: 1) **nivelul** stării de conştienţă, care estimează *cantitativ* percepţia, reactivitatea şi statusul vigilenţei („alertness", „arousal" în limba engleză) şi 2) **conţinutul** stării de

[291] Cu toate acestea, dicţionarul explicativ al limbii române acceptă în limbajul comun drept corectă sintagma „a-şi pierde cunoştinţa = a nu mai şti de sine", ceea ce se referă de fapt la pierderea stării de conştienţă. În limbajul neurologic de specialitate este de neacceptat folosirea acestei formule, din cauza confuziei termenilor.

[292] Din nou, sensurile din limba română sunt mai largi şi mai vagi decât în vocabularul neurologic specializat. Astfel, acelaşi dicţionar explicativ al limbii române enunţă mai multe sensuri pentru „conştiinţă", şi anume „1 .cunoaştere intuitivă sau reflexivă pe care o are fiecare despre propria existenţă şi despre lucrurile din jurul său; 2. faptul de a-şi da seama, înţelegere; 3. sentiment al responsabilitate morală faţă de propria conduită etc.". În tot cazul, diferenţierea termenilor în limbajul de specialitate nu ne aparţine, este general acceptată şi a fost necesară pentru precizia ştiinţifică a conceptelor.

conștiență, care estimează *calitativ* percepția și reactivitatea („awareness" în limba engleză). Studiile morfologice și neurofiziologice au arătat că nivelul stării de conștiență este influențat în mod determinant de către sistemul reticulat ascendent activator (SRAA), care face parte din *formațiunea reticulată*[293] de la nivelul trunchiului cerebral. **SRAA** este compus din nuclei la nivelul formațiunii reticulate, ai căror axoni se proiectează la nivelul cortexului cerebral (căi reticulocorticale), cu sau fără stație talamică, și care au rol tonic, stimulator în activitatea neuronilor corticali. SRAA este alcătuit din grupuri neuronale care folosesc trei neurotransmițători diferiți, și anume:

- **acetilcolina**; acești neuroni au pericarionii la nivelul formațiunii reticulate, axonii lor fac sinapsă cu nucleii intralaminari talamici, ai căror axoni se proiectează difuz la nivelul întregii scoarțe cerebrale; în funcție de frecvența impulsurilor transmise pe aceste căi, variază nivelul atenției, percepției și stării vigile;
- **noradrenalina**; 90% dintre neuronii noradrenergici ai trunchiului cerebral (50% dintre neuronii noradrenergici ai encefalului) se găsesc în *locus ceruleus* (situat în partea dorsală a punții, în materia cenușie periapeductală); axonii acestora se proiectează direct la nivelul cortexului cerebral, menținând vigilența și răspunsul la stimulii din mediul înconjurător, dar și la nivelul cerebelului, altor nuclei ai trunchiului cerebral și măduvei spinării;
- **serotonina** este sintetizată și eliberată de către nucleii rafeului, situați median la nivelul bulbului, punții și mezencefalului; axonii celor de la nivelul punții și mezencefalului se proiectează pe întregul cortex cerebral și au rol în menținerea stării de conștiență; în timp, proiecțiile celor bulbari sunt descendente, către măduva spinării.

[293] La nivelul trunchiului cerebral, pe lângă tracturile ascendente, descendente și fibrele de conexiune, se găsesc pericarioni. Aceștia sunt grupați în număr mare la nivelul nucleilor cu diferite funcții (nuclei ai nervilor cranieni sau cu funcții independente – cum ar fi nucleul roșu mezencefalic) și sunt aparent „împrăștiați" la nivelul formațiunii reticulate. Formațiunea reticulată se întinde de-a lungul întregului trunchi cerebral, de la mezencefalul superior până la regiunea inferioară a bulbului rahidian și are conexiuni cu talamusul, cortexul cerebral, hipotalamusul, sistemul limbic, nucleii trunchiului cerebral și măduva spinării. Până în prezent s-a dovedit că formațiunea reticulată este implicată în reglarea nivelului stării de conștiență, a tonusului muscular, a respirației și sistemului cardiovascular și a răspunsului motor la diferiți stimuli din mediu.

Activitatea acestor sisteme fundamentale de neurotransmiţători este la rândul lor controlată prin aferenţe excitatorii (glutamatergice) şi inhibitorii (GABA-ergice)[294].

Având în vedere localizarea nucleilor SRAA şi rolul esenţial al acestora în menţinerea stării de conştienţă, este uşor de înţeles de ce secţionarea nevraxului la animalul de laborator la nivel mezencefalic duce la pierderea stării de conştienţă. De asemenea, în cazul pacienţilor cu leziuni patologice la nivelul formaţiunii reticulate sau ale conexiunilor acesteia cu cortexul cerebral, se instalează starea de comă. Deoarece formaţiunea reticulată este răspunzătoare şi de modularea şi transmiterea semnalelor senzitive şi senzoriale către cortex, o persoană în comă nu se vigilizează ca urmare a unei astfel de stimulări.

Somnul alternează cu starea de veghe pe perioada a 24 de ore, alcătuind ritmul circadian. Somnul este o stare fiziologică de abolire tranzitorie a conştienţei, al cărui rol nu este pe deplin cunoscut. Teoriile curente aduc argumente că în timpul somnului se realizează refacerea rezervelor energetice şi metabolice ale organismului şi se reorganizează informaţiile achiziţionate pe parcursul perioadei de veghe, cu consolidarea memoriei (selectarea proceselor care vor fi memorate, cu „ştergerea" celorlalte).

Structura somnului este compusă din somn REM (rapid eye movements), în care apar mişcări rapide la nivelul globilor oculari, şi somn non-REM, care are patru stadii (de la I la IV), definite prin caractere electroencefalografice distincte ale activităţii cerebrale. În fapt, pentru caracterizarea şi studiul stadiilor somnului nu este suficientă înregistrarea electroencefalografică obişnuită, ci se utilizează o tehnică mai complexă, denumită *polisomnografie*[295].

Somnul are o arhitectură compusă din cicluri de somn, acestea reprezentând o trecere succesivă dintr-un stadiu de somn în altul. Stadiile I şi II sunt superficiale, stadiile III şi IV sunt profunde, iar în timpul somnului REM au loc majoritatea viselor. Astfel de cicluri ale somnului durează în medie 90-100 de minute şi există 4-5 cicluri de somn pe noapte, însă fiecare individ are o arhitectură a somnului unică, să spunem aşa cum are dermatoglife unice. În timpul somnului REM se produce o activare maximă a circuitelor colinergice (similară celei din starea de veghe), şi aceasta determină blocarea

[294] Rouhani et al, 1998.

[295] Polisomnografia se realizează prin înregistrarea simultană a electroencefalogramei, electrooculogramei, electromiogramei, la acestea putându-se adăuga, în funcţie de scopul investigaţiei, pulsoximetru, înregistrare video şi altele.

undelor lente pe traseul electroencefalografic. Practic se poate afirma că în timpul somnului REM cortexul cerebral este activat dar în egală măsură „decuplat" de aferenţele senzitivo-senzoriale, cât şi de eferenţele cortico-spinale. În tabelul 24 sunt prezentate caracteristicile generale ale stadiilor somnului, evidenţiate prin polisomnografie.

Tabelul 24. Caracteristicile stadiilor de somn şi a stării de veghe, evidenţiate prin înregistrare polisomnografică. Stadiile I-IV aparţin somnului non-REM. Tabelul este modificat după Berger, 1992

Stadiul de somn	**Electroencefalo-grama**	**Electroo-culograma**	**Electro-miograma**
Stare de veghe	Undele α predomină ca ritm de fond (frecvenţă 8-13 Hz), predominant în regiunile posterioare (parieto-occipitale), undele β (frecvenţă > 13 Hz) pot fi prezente în regiunile anterioare (frontale)	Clipit şi sacade oculare	Tonus muscular crescut, mişcări variate, activitate motorie normală
Stadiul I (în medie 5% din timpul de somn, adormirea)	Se atenuează ritmul de fond, creşte activitatea de tip θ (frecvenţă 2-7 Hz), apar unde ascuţite	Mişcări lente ale globilor oculari (< 0,5 Hz)	Uşoară scădere a tonusului muscular
Stadiul II (somn superficial, în medie 45% din timpul de somn)	Undele θ predomină, apar fusurile de somn, complexele K, undele lamboide şi undele V (vertex)	Fără mişcări oculare	Scădere în continuare a tonusului muscular
Stadiul III (somn profund, în medie stadiul III şi IV ocupă 25% din timpul de somn)	Apar unde δ (frecvenţă 0,5-2 Hz) de amplitudine mare, mai puţin de 50% activitate δ, persistă fusurile de somn	Fără mişcări oculare	Scădere în continuare a tonusului muscular
Stadiul IV (somn profund, în medie stadiul III şi IV ocupă 25% din timpul de somn)	Unde δ de amplitudine mare în grupuri, peste 50% activitate δ	Fără mişcări oculare	Scădere în continuare a tonusului muscular
Somn REM (în medie 25% din timpul de somn)	Activitate de tip θ, regulată, „în dinţi de fierăstrău", unde cu amplitudine redusă	Mişcări oculare conjugate, rapide (REM)	Tonus muscular minim, tahicardie

Bazele fiziopatologice ale comei şi fiziologia somnului au multe elemente în comun. Astfel, aşa cum în comă redobândirea stării de

conştienţă nu poate fi produsă prin stimulare senzitivă sau senzorială, pe măsură ce stadiile de somn devin mai profunde, trezirea necesită o stimulare externă mai intensă. În timp ce în comă SRAA este lezat, cu întreruperea conexiunilor cu cortexul cerebral, în somn există scăderea activităţii SRAA, cu atât mai importantă cu cât stadiul de somn este mai profund.

Patologia somnului este variată, până în prezent descriindu-se peste 100 de asemenea afecţiuni, dintre care unele cu incidenţă semnificativă. Tulburările de somn se împart, din punct de vedere al etiologiei, în *primare* şi *secundare* (determinate de către alte afecţiuni, cum sunt cele psihiatrice sau sistemice), iar din punct de vedere al duratei şi calităţii somnului, în *insomnii* şi *hipersomnii.*

Insomnia este cea mai frecventă tulburare de somn, afectând aproximativ o treime din populaţie şi caracterizându-se prin dificultate de inducere a somnului, somn insuficient, întrerupt sau neodihnitor. Insomnia afectează semnificativ mai mult sexul feminin şi incidenţa ei creşte odată cu vârsta. Tipurile de insomnie sunt: *tranzitorie* (de la o noapte la câteva săptămâni), *intermitentă* (episoade de insomnie care apar la anumite intervale de timp) şi *cronică* (se manifestă în majoritatea nopţilor şi durează mai multe luni). Insomnia de tip tranzitor sau intermitent apare mai frecvent la indivizi care sunt supuşi stresului, condiţiilor de mediu extreme (temperaturi foarte ridicate sau coborâte, mediu cu zgomote etc.), schimbării fusului orar (sindrom de „jet lag"), efectelor adverse medicamentoase. Insomnia cronică este generată de un complex de factori, de obicei fiind urmarea unor afecţiuni sistemice sau psihice, cum ar fi depresia (cea mai frecventă cauză de insomnie cronică), insuficienţa cardiacă, astmul bronşic şi alte boli pulmonare, hipertiroidismul, artrita, boala Parkinson, dar survenind uneori după excesul îndelungat de substanţe stimulante cum sunt cafeina sau alcoolul. Insomnia tranzitorie şi intermitentă nu necesită tratament cel mai adesea. Oricum, prescrierea inductoarelor de somn cu durată scurtă de acţiune pentru perioade limitate ameliorează somnul şi, ca urmare, somnolenţa şi tulburarea de concentrare de peste zi. Insomnia cronică pune mai întâi problema diagnosticului afecţiunii de bază care o determină. La tratamentul acesteia se pot adăuga hipnotice, tratamentul cronic cu hipnotice însoţindu-se însă adesea de efecte adverse şi trebuind evitat de fiecare dată când este posibil.

Boala mişcărilor periodice ale membrelor este o afecţiune primară a somnului şi se caracterizează prin mişcări ritmice,

stereotipe, la nivelul halucelui, gleznei sau genunchiului, mai lente decât miocloniile (durată de 1-5 secunde), care revin la intervale de 30-40 de secunde, şi se produc în timpul somnului non-REM, în primele ore de la adormire. Aceste mişcări corespund cu descărcări pe traseul electromiografic, care se însoţesc şi de accelerarea traseului electroencefalografic, cu superficializarea somnului, ceea ce oferă o explicaţie pentru acuzele pacienţilor legate de insomnie sau somn neodihnitor.

Tulburarea comportamentală a somnului REM face parte dintre parasomnii[296] şi se caracterizează prin lipsa scăderii fiziologice a tonusului muscular în timpul somnului REM, asociată clinic cu apariţia coşmarelor, strigătelor şi mişcărilor violente în somn. Fiziopatologia afecţiunii este încă necunoscută, însă beneficiază de tratament eficace (Clonazepam, 0,5 mg zilnic). Afecţiunea este mai frecventă la sexul masculin şi incidenţa creşte odată cu vârsta. În plus, se ascociază frecvent cu variate afecţiuni neurologice, corelaţia având o semnificaţie majoră pentru atrofia multisistemică şi boala Parkinson.

Narcolepsia face parte tot dintre afecţiunile primare ale somnului, cu o prevalenţă de aproximativ 50 la 100.000 de locuitori în Europa[297]. Simptomul principal este somnolenţa diurnă accentuată, cu episoade scurte de somn care survin brusc şi nu pot fi controlate. Acestea se însoţesc semiologic, adesea cu episoade bruşte de pierdere a tonusului muscular, declanşate de emoţii (furie, râs etc.), fără pierderea stării de conştienţă, care definesc *cataplexia*[298]. Cataplexia nu se asociază nici unei alte afecţiuni, având astfel un rol extrem de important pentru diagnostic. Pe lângă aceste două simptome, în cadrul sindromului narcoleptic se mai regăsesc *paralizia de somn* (imposibilitatea de a vorbi sau de a se mişca la trezirea din somn, cu durată de secunde până la minute) şi *halucinaţiile hipnagogice* (halucinaţii vizuale sau auditive la adormire). Prezenţa anumitor antigene HLA (DR2, DQB1*0602) cât şi absenţa hipocretinei-1 (orexinei A) în lichidul cefalorahidian[299]

---

[296] Parasomniile sunt tulburări strict ale somnului (nu dau simptome în timpul stării de veghe) care se caracterizează prin deficit de trezire, trezire incompletă sau tranziţie patologică între stadiile de somn. Acestea cuprind: mersul în somn (somnambulismul), bruxismul (scrâşnirea dinţilor în somn), enurezisul, somnilocvia (vorbitul în somn), coşmarurile, tulburarea comportamentală asociată somnului REM (presurtată RBD în limba engleză), confuzia la trezire („beţia" la trezire), miocloniile nocturne.

[297] Conform studiului lui Ohayon et al, 2002.

[298] Narcolepsia a fost descrisă pentru prima oară în 1880 de către medicul francez Jean Baptiste Edouard Gelineau.

[299] În cazul majorităţii pacienţilor cu narcolepsie are loc o pierdere celulară importantă la nivelul hipotalamsului, cu reducerea cu peste 90% a numărului de neuroni care exprimă hipocretină (Thannickal et al, 2000).

pot orienta diagnosticul. Testul de latenţă a somnului multiplu este de asemenea util[300]. Din punct de vedere terapeutic, pentru prevenirea atacurilor de somn diurn sunt utile derivate de amfetamine şi modafinilul. Antidepresivele triciclice sau inhibitoarele de recaptare a serotoninei, datorită efectelor lor de suprimare a somnului REM, sunt folosite pentru tratamentul cataplexiei, paraliziei de somn şi al halucinaţiilor hipnagogice.

Sindromul apneei obstructive de somn se caracterizează prin alterarea ritmului respirator în timpul somnului şi este mai frecventă la bărbaţi. Clinic, apar somnolenţa diurnă, pauze respiratorii în timpul somnului cu durată de minimum 10 secunde, sforăit, tulburare de concentrare, cefalee. Fiziopatologic, hipotonia din somnul non-REM şi atonia din somnul REM, împreună cu o rezistenţă crescută la nivelul căilor aeriene generată de diferite particularităţi anatomice, duc la colapsul musculaturii faringiene şi oprirea respiraţiei. Pentru reluarea acesteia este necesară o scurtă trezire, repetarea acestui ciclu ducând la treziri frecvente, alterarea structurii somnului şi simptomele clinice. Tratamentul formelor moderate şi severe presupune administrarea de presiune aeriană pozitivă continuă nazală sau prin traheostomă. Formele severe netratate de apnee obstructivă de somn se asociază cu rate semnificativ crescute ale mortalităţii.

Alterările patologice ale stării de conştienţă pot fi rezultatul unor leziuni la nivelul sistemului nervos sau unor tulburări metabolice determinate de afecţiuni sistemice. Starea de conştienţă este evaluată clinic prin testarea capacităţii pacientului de a răspunde la stimuli senzitivo-senzoriali. Dacă această capacitate este diminuată, vorbim de o alterare a stării de conştienţă. Diminuarea se poate produce în sensul afectării nivelului conştienţei, conţinutului conştienţei sau a amândurora.

Confuzia afectează conţinutul conştienţei, pacientul având astfel tulburare de atenţie şi concentrare, de orientare temporo-spaţială, de memorie şi/sau percepţie (nu recunoaşte anumite locuri, persoane, nume etc.). Pacientul confuz nu este coerent în gândire şi în acţiuni. Confuzia este un sindrom şi nu o boală, iar etiologia sindroamelor confuzionale este variată, incluzând intoxicaţii, boli sistemice (boli pulmonare cu hipoxie, insuficienţă hepatică sau

[300] Se urmăreşte latenţa până la adormire şi apariţia somnului REM pentru mai multe episoade de somn de zi. Dacă pentru o persoană normală latenţa de adormire este de 10-20 de minute, pentru narcoleptici este redusă la sub 5 minute, cu apariţia rapidă a somnului REM.

renală, dezechilibre electrolitice, infecţii, deficite nutriţionale cu hipovitaminoze), boli psihiatrice. Şi leziunile focale neurologice pot determina un sindrom confuzional. Exemple în acest sens sunt hematoamele subdurale, accidentele vasculare cerebrale, tumorile cerebrale, encefalitele şi meningitele. *Deliriumul*[301] este un sindrom confuzional specific, cu variate simptome cognitive şi comportamentale, cu debut acut (instalare în ore sau zile), caracterizat de tulburare de atenţie şi de percepţie, cu halucinaţii vizuale, agitaţie, tulburări vegetative şi fluctuaţii de intensitate a simptomelor (agravare seara). Cele mai frecvente cauze de ale deliriumului sunt tulburările metabolice, intoxicaţiile, sindroamele febrile de diferite etiologii, deshidratarea severă, epilepsia. Adesea, deliriumul apare după intervenţiile chirurgicale (de exemplu pentru fracturile de col femural), mai frecvent la vârstnici. Este de reţinut că deliriumul (spre deosebire de delir) se caracterizează prin leziuni organice, cu caracter difuz, la nivelul cortexului cerebral.

Notă clinică. *Delirium tremens* apare în urma întreruperii consumului la alcoolici, fiind potenţial fatal. Apare la 24-72 de ore de la întreruperea ingestiei de alcool şi se caracterizează prin confuzie, halucinaţii (vizuale, auditive, olfactive), agitaţie severă, greaţă şi vărsături, alterarea ritmului somn-veghe, delir, crize epileptice, tulburări vegetative (tahicardie, hipertensiune, hipertermie, midriază, tahipnee, uneori colaps cardiovascular). Atitudinea terapeutică în urgenţă constă în oxigenoterapie, monitorizare cardiovasculară, administrare de glucoză cu tiamină[302], sedare cu benzodiazepine şi tratamentul crizelor epileptice dacă acestea apar.

Somnolenţa sau *letargia* reflectă o afectare a nivelului stării de conştienţă, prin reducerea mişcărilor spontane, bradipsihie, lentoare în executarea comenzilor. Pacienţii letargici pot redobândi un nivel normal al stării de conştienţă în urma unei stimulări sonore sau nociceptive, dar revin la starea iniţială în scurt timp după stimulare. Pacienţii care nu pot atinge un nivel normal al stării de conştienţă în urma stimulării suferă de *obnubilare,* iar aceia care rămân în permanenţă într-un status asemănător cu somnul, cu

[301] Delirul („delusion" în engleză), spre deosebire de delirium, presupune normalitatea stării de conştienţă. Delirul reprezintă un proces de gândire care este fondat pe o convingere falsă, susţinută la rândul ei de o percepţie falsă a realităţii. Delirul este un simptom întâlnit în psihoze, frecvent în schizofrenie.

[302] Glucoza administrată fără tiamină poate agrava starea pacienţilor prin accentuarea tulburării metabolice cerebrale.

excepţia unor mişcări automate, deschiderii ochilor la stimulare viguroasă şi vorbirii neinteligibile, sunt în stare de *stupor*.

Coma[303] reflectă o alterare profundă a stării de conştienţă, în care pacientul nu răspunde la stimulii din mediul înconjurător. Coma se produce prin lezarea SRAA, a căilor de proiecţie reticulo-corticale sau a ariilor corticale întinse la nivelul cărora acestea se proiectează. Pierderea stării de conştienţă poate avea drept cauză leziuni structurale sau deficite metabolice[304]. Coma poate surveni astfel prin leziuni la nivel mezencefalic/pontin superior sau prin leziuni extensive biemisferice dar şi prin tulburări metabolice, toxice sau endocrine (hipoxie, hipercapnie, hipoglicemie, hiperglicemie, hiponatremie, hipernatremie, hipotiroidism, insuficienţă suprarenală, insuficienţă hepatică, insuficienţă renală, septicemie, stare postcritică, intoxicaţii medicamentoase sau droguri).

Deşi nu există o scală unanim acceptată pentru stadializarea şi anticiparea prognosticului comelor în general, cea mai folosită este *scala Glasgow*, care urmăreşte răspunsul ocular, verbal şi motor la stimulii externi. Pe această scală, scorul maxim este de 15, acesta reflectând păstrarea intactă a stării de conştienţă, şi nivelul minim este de 3, acesta fiind echivalent cu o comă profundă în clasificarea mai veche a lui Fischgold şi Mathis, în care reactivitatea la stimulii externi este complet abolită. Un scor de 8 sau mai mic pe scala Glasgow semnifică stare de comă. Tabelul 25 prezintă sistemul de acordare a scorului în sistemul acestei scale. Întotdeauna trebuie menţionat scorul împărţit în domenii de reactivitate (de exemplu GCS = 7, O2M4V1), pentru a oferi maximum de informaţii. În tabelul 26 sunt prezentate scorurile obişnuite obţinute prin scala Glasgow pentru diferite sindroame în care starea de conştienţă este alterată.

În evaluarea pacienţilor comatoşi, pe lângă scala Glasgow, este extrem de importantă *explorarea funcţiilor trunchiului cerebral*, atât pentru localizarea leziunii, cât şi pentru estimarea gravităţii stării pacienţilor. Astfel, se urmăresc diametrul pupilar şi reactivitatea pupilară (reflexul fotomotor), poziţia globilor oculari, reflexul cornean, reflexul vestibulo-ocular. Alterarea acestor reflexe certifică lezionarea trunchiului cerebral, indicând şi nivelul leziunii (de exemplu leziune pontină în cazul absenţei reflexului cornean).

Din punct de vedere al *funcţiilor motorii*, atât răspunsul motor (de la mişcări spontane la absenţa oricărui răspuns la stimulare

[303] Termenul provine de la grecescul „koma", care înseamnă somn adânc.

[304] În general, pacienţii cu encefalopatii metabolice îşi conservă reflexele de trunchi cerebral.

Tabelul 25. Scala Glasgow[305] (Glasgow coma scale)

Deschiderea ochilor	
Spontană	4
La comandă	3
La stimulare nociceptivă	2
Absentă	1
Răspunsul verbal	
Orientat, normal	5
Confuz, dezorientat	4
Cuvinte fără sens	3
Sunete neinteligibile	2
Absent	1
Răspunsul motor	
Mobilizează spontan membrele sau execută mișcări la comandă	6
Localizează stimularea nociceptivă (gest defensiv)	5
Retrage membrul în flexie (reflex de îndepărtare) la stimulare nociceptivă	4
Postură în flexie (decorticare)	3
Postură în extensie (decerebrare)	2
Absent	1

nociceptivă), cât și tonusul muscular și reflexele osteotendinoase aduc informații clinice prețioase pentru evaluare. Odată cu agravarea stării de comă, tonusul muscular scade, la fel și intensitatea răspunsului motor reflex. Apariția crizelor epileptice este întotdeauna un semn al afectării corticale.

Și *tipul alterării ritmului respirator* poate avea o valoare orientativă asupra etiologiei comei sau localizării leziunilor. Astfel, respirația de tip Cheyne-Stokes, cu perioade de apnee prelungită, însoțită uneori de mișcări automate de căscat, apare în leziunile biemisferice extinse, dar și în tulburări metabolice. Respirația profundă și rapidă, de tip Kussmaul, apare în leziunile ponto-mezencefalice și în acidoza metabolică. Respirația sacadată, superficială, cu tahipnee apare în unele come metabolice și toxice. Respirația superficială, complet neregulată, ataxică, cu perioade lungi de apnee, apare în leziunile bulbare și anunță iminența stopului respirator sau cardio-respirator.

Dintre sindroamele care intră în *diagnosticul diferențial* al stărilor comatoase, sunt de menționat sindromul locked-in, mutismul akinetic și starea vegetativă (tabelul 26).

Sindromul locked-in apare cel mai frecvent prin accidente vasculare la nivelul părții ventrale a punții și se caracterizează prin

[305] Elaborată de către Teasdale și Jennet în 1974, pentru evaluarea traumatismelor craniocerebrale.

Tabelul 26. Scorurile obişnuite pe scala Glasgow pentru diferite sindroame în care starea de conştienţă este alterată

Sindromul	CGS-O	CGS-M	CGS-V	Observaţii
Sindrom confuzional	4	6	4	-
Delirium	4	5	4	-
Stupor	3	5	3	-
Comă	2	4	2	Sau mai puţin
Stare vegetativă	4	4	2	Sau mai puţin
Mutism akinetic	4	1	1	Sau mai puţin
Sindrom locked-in	4	2	1	Sau mai puţin

dezaferentarea cortexului cerebral, prin întreruperea căilor eferente. Astfel, sunt afectate căile corticonucleare şi corticospinale bilateral, nucleii abducens, fibrele trigeminale şi formaţiunea reticulată paramediană pontină. Semiologic, pacienţii prezintă tetraplegie, oculomotricitate abolită pe orizontală, absenţa reflexului cornean, tulburare de deglutiţie, afonie. Sunt conservate în general sensibilitatea, ritmul respirator, starea de conştienţă şi oculomotricitatea pe verticală.

Mutismul akinetic apare prin leziuni bifrontale sau hidrocefalie şi se caracterizează prin păstrarea stării de conştienţă, cu imposibilitatea iniţierii mişcărilor voluntare şi a expresiei verbale, chiar în condiţiile stimulării nociceptive. Trebuie diferenţiat nu numai de stările comatoase, dar şi de afecţiuni psihogene, paraliziile periodice, sindromul Guillain-Barré şau miastenia gravis.

Starea vegetativă (statusul vegetativ persistent, sindromul apalic) apare prin leziuni extensive la nivelul emisferelor cerebrale bilateral, ceea ce duce la pierderea funcţiei corticale deşi pacientul este vigil, cu mişcări spontane ale globilor oculari, fixare de ţintă şi clipire la ameninţare. De asemenea, la aceşti pacienţi se menţine ciclul somn-veghe. Postura este fie de decorticare, fie de decerebrare, cu mişcări spontane minime şi fără ţintă şi mişcări automate (căscat, mişcări ale buzelor etc.). Limbajul este complet alterat, pacienţii nu răspund la comenzi verbale şi nu vorbesc. Ca dovadă a leziunilor corticale, nistagmusul optokinetic nu se produce. Adesea sunt prezente tulburări vegetative importante, cu incontinenţă, hipersudoraţie, tahicardie, tahipnee. Automatismul mişcărilor respiratorii este păstrat şi deglutiţia este posibilă, dar din lipsa mişcărilor masticatorii eficace pacienţii sunt hrăniţi prin sonde de intubaţie nazo-gastrică.

Starea vegetativă trebuie diferenţiată şi de *moartea cerebrală*, în care toate funcţiile cerebrale sunt abolite, dar pot persista răspunsuri motorii spinale, de obicei de retragere în flexie, însă

reflexele de trunchi cerebral sunt abolite şi mişcările respiratorii automate încetează. Electroencefalograma înregistrează în acest caz traseu izoelectric, fără reacţie la stimulare intensă senzorială. Criteriile clinice de moarte cerebrală sunt[306]: absenţa răspunsului motor la stimulare, absenţa răspunsului pupilar la lumină, pupile midriatice (4-6 mm) în poziţie mediană, absenţa reflexelor corneene, absenţa răspunsului caloric, absenţa reflexelor faringiene şi de tuse şi absenţa declanşării automatismului respirator la o $PaCO_2$ de 60 mm Hg.

În evaluarea clinică a comei, medicului practician îi este necesar să stabilească dacă sunt sau nu prezente semnele neurologice de focar şi dacă pacientul prezintă sindrom meningeal. În acest fel obţine informaţii importante despre etiologia neurologică sau toxic-metabolică a comei. Tabelul 27 prezintă sistematizat etiologiile comelor, în funcţie de aceste elemente semiologice. Diagnosticul etiologiei presupune mai departe teste de laborator, teste toxicologice, tomografie computerizată cerebrală, eventual puncţie lombară.

Tabelul 27. Prezenţa semnelor neurologice de focar şi a sindromului meningeal în comele de diferite etiologii

Etiologie	Semne neurologice de focar	Sindrom meningeal
Anoxia/hipoxia globală	-	-
Afecţiuni metabolice	-	-
Intoxicaţii	-	-
Hipertermie/hipotermie	-	-
Infecţii sistemice/şoc septic	-	-
Boli endocrine (hipotiroidism, boala Adisson)	-	-
Epilepsie (postcritic)	- sau +	-
Hemoragie subarahnoidiană	-	+
Meningite	-	+
Encefalite	-	+
Hemoragie cerebrală (parenchimatoasă)	+	-
Accident vascular cerebral ischemic	+	-
Tumori cerebrale	+	-
Abcese cerebrale	+	- sau +

[306] După Wijdicks, 2000.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. **Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P** – Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 60: 387-392, 2003.
2. **Aksamit AJ** – Herpes Simplex Encephalitis in Adults and Older Children. *Curr Treat Options Neurol* 7: 145-50, 2005.
3. **Barker FG, Ogilvy CS** – Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarchnoid hemorrhage: a metaanalysis. *J Neurosurg* 84: 405-414, 1996.
4. **Becker PE, Kiener F** – Eine neue X-chromosomale Muskel-Dystrophie. *Arch Psychiatr Nervenkr* 193: 427-448, 1955.
5. **Berger M** – Handbuch des normalen und gestörten Schlafs. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1992.
6. **Bernard C** – Des phénomènes oculo-pupillaires produits par la section du nerf sympathique cervical: ils sont indépendants des phénomènes vasculaires calorifiques de la tête. Comptes rendus de l'Académie des sciences, Paris, 55: 381-388, 1862.
7. **Bhidayasiri R** – Dystonia: genetics and treatment update. *Neurologist* 12: 74-85, 2006.
8. **Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E** – Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24: 197-211, 2003.
9. **Brisman JL, Song JK, Newell DW** – Cerebral aneurysms. *N Engl J Med* 355: 928-939, 2006.
10. **Broca P** – Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphemie (perte de la parole). Bulletin Société Anatomique de Paris 6:330-357, 1861.
11. **Brown-Séquard CE** – Recherches et expériences sur la physiologie de la moëlle épinière. *Thèse de Paris*, 1846.
12. **Charcot J** – Histology of multiple sclerosis. Go; Hop., Paris, 554-558, 1868.
13. **Darwin CR** – The descent of man and selection in relation to sex. New York, Hurst, 101-102, 1874.
14. **Dejerine JJ, Roussy G** – Le syndrome thalamique. Revue neurologique, Paris, 14: 521-532, 1906.
15. **Dix MR** – Modern tests of vestibular function, with special reference to their value in clinical practice. *Br Med J* 3: 317-329, 1969.
16. **Domingues RB, Lakeman FD, Mayo MS, Whitley RJ** – Application of competitive PCR to cerebrospinal fluid samples from patients with herpes simplex encephalitis. *J Clin Microbiol* 36: 2229-34, 1998.
17. **Duchenne GBA** – Recherches sur la paralysie musculaire pseudo-hypertrophique, ou paralysie myo-sclérosique. *Arch Gén Méd*, 6 ser, 11:5-25, 179-209, 305-321, 421-443, 552-588, 1868.
18. **Durand-Fardel M** – Traite du Remollissement du Cerveaux. Paris, Bailliere, 1843.
19. **Ehtisham A, Stern BJ** – Cerebral venous thrombosis: a review. *Neurologist* 12: 32-38, 2006.
20. **Fischgold H, Mathis P** – Obnubilations, comas et stupeurs. Etudes Electroencephalographiques. *Paris, Masson et Cie*, 1959.
21. **Fulgham JR, Ingall TJ, Stead LG, Cloft HJ, Wijdicks EFM, Flemming KD** – Management of acute ischemic stroke. *Mayo Clin Proc* 79: 1459-1469, 2004.
22. **Garg RK** – Neurocysticercosis. *Postgrad Med J* 74: 321-326, 1998.
23. **George JM** – The synucleins. *Genome Biol 3: reviews*3002.1-3002.6, 2002.
24. **Hartmann A, Rundeck T, Mast H, Paick MC, Boden-Albala B, Mohr JP, Sacco RL** – Mortality and causes of death after first ischemic stroke (The Northern Manhattan Stroke Study). *Neurology* 57: 2000-2005, 2001.

25. **Hauser SL** – Multiple sclerosis: tip of the iceberg? *Ann Neurol* 59:11A-12A, 2006.
26. **Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A** – Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med 7:* 365-368, 2001.
27. **Horner JF** – Über eine Form von Ptosis. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, Stuttgart, 7: 193-198, 1869.
28. **Hughes R, Brainin M, Gilhus NE** – European Handbook of Neurological Management. *Blackwell Publishing,* 2006.
29. **Hunt WE, Hess RM** – Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 28: 14-20, 1968.
30. **Huntington G** – On chorea. *Med Surg Rep* 26:317-321, 1872.
31. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/en/.
32. http://www.ilae-epilepsy.org
33. http://www.strokecenter.org
34. http:// www.who.int/tb/surveillanceworkshop
35. **Inagawa T** – What are the actual incidence and mortality rates of subarachnoid hemorrhage? *Surg Neurol* 47: 47-52, 1997.
36. **Ionescu-Tîrgovişte C, Prună S, Băjenaru O, Cheţa D, Mincu I** – The perception threshold to an electric stimulus deeply applied in the lower limbs in normal and diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 3: 249-256, 1987.
37. **Jackson JH** – Unilateral epileptiform seizures, attended by temporary defect of sight. *Medical Times and Gazette,* London, 1: 588-589, 1863.
38. **Jolly F** – Ueber Myasthenia Gravis psudoparalytica. *Berl Klin Wochenshcr* 32: 1-7, 1895.
39. **Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, Alamowitch S, Domenga V, Cecillion M, Marechal E, Maciazek J, Vayssiere C, Cruaud C, Cabanis EA, Ruchoux MM, Weissenbach J, Bach JF, Bousser MG, Tournier-Lasserve E** – Notch3 mutations in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), a mendelian condition causing stroke and vascular dementia. *Ann N Y Acad Sci.* 826: 213-217, 1997.
40. **Kosinski CM, Mull M, Schwarz M, Koch B, Biniek R, Schlafer J, Milkereit E, Willmes K, Schiefer J** – Do normal D-dimer levels reliably exclude cerebral sinus thrombosis? *Stroke.* 35:2820-2825, 2004.
41. **Kremer B, Goldberg P, Andrew SE, Theilmann J, Telenius H, Zeisler J, Squitieri F, Lin B, Bassett A, Almqvist E, Bird TD, Hayden MR** – A worldwide study of the Huntington's disease mutation. The sensitivity and specificity of measuring CAG repeats. *N Engl J Med* 330: 1401-61994, 1994.
42. **Kurtzke JF** – Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33: 1444-1452, 1983.
43. **Landi G** – Clinical diagnosis of transient ischaemic attacks. *Lancet* 339: 402-405, 1992.
44. **Leturcq F, Kaplan JC** – Molecular bases of dystrophinopathies. *J Soc Biol* 199: 5-11, 2005.
45. **Lindstrom JM, Seybold ME., Lennon VA., Whittingham S, Duane DD** – Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology* 26:1054-1059,1976.
46. **Lipton RB, Ottman R, Ehrenberg BL, Hauser WA** – Comorbidity of migraine: the connection between migraine and epilepsy. *Neurology* 1994;44:28-32.
47. **Loes DJ, Smoker WR, Biller J, Cornell SH** – Nontraumatic lobar intracerebral hemorrhage: CT/angyographic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 8:1027-1030, 1987.
48. **Louis ED** – Essential tremor. *Lancet Neurol* 4: 100-110, 2005.
49. **Louis ED., Ottman R, Hauser WA** – How common is the most common adult movement disorder? Estimates of the prevalence of essential tremorthroughout the world. *Mov Disord* 13: 5-10, 1998.
50. **Lutsep HL** – MATCH results: implications for the internist. *Am J Med* 119: 526 .e1-e7, 2006.

51. **Luys JB** – Recherches sur le système cérébro-spinal, sa structure, ses fonctions et ses maladies. Paris: Baillière, 1865.
52. **Lynch JR, Wang H, McGirt MJ** – Simvastatin reduces vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a pilot randomized clinical trial. *Stroke* 36: 2024-2026, 2005.
53. **Maschke M, Kastrup O, Esser S, Ross B, Hengge U, Hufnagel A** – Incidence and prevalence of neurological disorders associated with HIV since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:376-80, 2000.
54. **Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T** – Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 352:777-785, 2005.
55. **McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS** – Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guildelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 50:121-127, 2001.
56. **Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M** – Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 4:281-8, 2005.
57. **Nadkarni S, Lajoie J, Devinsky O** – Current treatments of epilepsy. *Neurology* 64: S2-S11, 2005.
58. **Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG** – Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 343: 938-952, 2000.
59. **Nutt JG, Wooten GF** – Diagnosis and initial management of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 353: 1021-1027, 2005.
60. **Ohayon MM, Priest RG, Zulley J, Smirne S, Paiva T** – Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology* 58: 1826 -1833, 2002.
61. **Oppenheim H** – Ueber eigenenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (Dysbasia lordotica progressiva, Dystonia Musculorum Deformans). *Neurol Centrabl* 30:1090, 1911.
62. **Osserman KE** – Myasthenia gravis. New York NY, *Grune and Strutton*, 1958.
63. **Palhagen S, Heinonen E, Hagglund J, Kaugesaar T, Maki-Ikola O, Palm R., Swedish Parkinson Study Group** – Selegiline slows the progression of the symptoms of Parkinson disease. *Neurology* 66: 1200-1206, 2006.
64. **Parkinson J** – An Essay on the Shaking Palsy. London: Whittingham & Rowland, 1817.
65. **Penfield W, Rasmussen T** – The cerebral cortex of man. McMillian, New York, 1950.
66. **Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS** – Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 58: 840-846, 2005.
67. **Popescu BO, Popescu LM** – Neuronal apoptosis triggered by anti-Fas (CD95, APO-1) antibody is enhanced by dexamethasone. *J Med Biochem* 4: 1-14, 2000.
68. **Popescu BO, Oprică M, Sajin M, Stanciu CL, Băjenaru O, Predescu A, Vidulescu C, Popescu LM** – Dantrolene protects neurons against kainic acid induced apoptosis in vitro and in vivo. *J Cell Mol Med* 6:555-569, 2002.
69. **Poser CM, Paty DW, Scheinberg L** – New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 13: 227-31, 1983.
70. **Pott P** – Observations on the Nature and Consequences of Wounds and Contusions of the Head, Fractures of the Skull, Concussions of the Brain. London, Hitch & Lowes, 1760.
71. **Prusiner SB** – Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. Science 216: 136-144, 1982.

72. **Quinette P, Guillery-Girard B, Dayan J, de la Sayette V, Marquis S, Viader F, Desgranges B, Eustache F** – What does transient global amnesia really mean? Review of the literature and thorough study of 142 cases. Brain 129: 1640-1658, 2006.
73. **Rieckmann P, Smith KJ** – Multiple sclerosis: more than inflammation and demyelination. *Trends Neurosci* 24: 435-437, 2001.
74. **Rouhani S, Dall'Ava-Santucci J, Bajenaru O, Emmanouilidis E, Tran G, Manicom R, Dinh-Xuan AT, Poenaru S** – Effects of muscimol or homotaurine on sleep-wake states in alcohol-dependent rats during withdrawal. *Pharmacol Biochem Behav* 59:955-60, 1998.
75. **Sacco RL, Sivenius J, Diener HC** – Efficacy of aspirin plus extended-release dipyridamole in preventing recurrent stroke in high-risk populations. *Arch Neurol* 62: 403-408, 2005.
76. **Sgarbură O, Popescu BO, Băjenaru O** – Neurologia bazată pe dovezi – Evaluarea studiilor privind diagnosticul. *Rev Rom Neurol* 5:101-105, 2006.
77. **Siderowf A, Stern M** – Clinical trials with rasagiline: evidence for short-term and long-term effects. *Neurology* 66: S80-S88, 2006.
78. **Singer W** – Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? *Neuron* 24:49-65, 1999.
79. **Steinert HGW** – Myopathologische Beiträge. I. Über das klinische und anatomische Bilde des Muskelschwunds des Myotoniker. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*, 37: 58-104, 1909.
80. **Sydenham T** – Schedula monitoria de novae febris ingressu. Londini, G. Kettilby, 1686.
81. **Tagliati M, Shils J, Sun C, Alterman R** – Deep brain stimulation for dystonia. *Expert Rev Med Devices* 1: 33-41, 2004.
82. **Tascioglu AB** – Brief review of vestibular system anatomy and its higher order projections. *Neuroanatomy* 4:24-27, 2005.
83. **Teasdale G, Jennet B** – Assessment of coma and impaired consciouness: a practical scale. *Lancet* 2: 81-84, 1974.
84. **Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M, Cornford M, Siegel JM** – Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 27: 469-474, 2000.
85. **Tomulescu V, Ion V, Kosa A, Sgarbură O, Popescu I** – Thoracoscopic thymectomy mid-term results. *Ann Thorac Surg* 82: 1003-1007, 2006.
86. **Tuhrim S, Dambrosia JM, Price TR, Mohr JP, Wolf PA, Heyman A, Kase CS** – Prediction of intracerebral hemorrhage survival. *Ann Neurol* 24: 258-263, 1988.
87. **Twelves D, Perkins KS, Counsell C** – Systematic review on incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord* 18: 19-31, 2003.
88. **Tyler KL** – Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes 11 Suppl* 2: 57A-64A, 2004.
89. **von Békésy G** – Current status of theories of hearing. *Science*, 123:779-783, 1956.
90. **von Economo C** – Die Encephalitis lethargica, ihre Nachkrankheiten und ihre Behandlung. Berlin and Vienna: Urban und Schwarzenberg, 1929.
91. **Weisberg LA** – Lacunar infarcts: Clinical and computed tomographic correlations. *Arch Neurol* 39: 37-40, 1982.
92. **Wernicke C** – Der Aphasische Symptomencomplex. Breslau, Kohn und Weigert, 1874.
93. **Wijdicks EFM** – The diagnosis of brain death. *N Engl J Med*: 344, 1215-1221, 2001.
94. **Willis T** – Cerebri anatome, cui accessit nervorum descripto et usus. Londini : Typis Tho. Roycroft, Impensis Jo. Martyn & Ja. Allestry, 1664.
95. **Willis T** – De anima brutorum. Oxford, UK, Theatro Shedoniano: 404-406, 1672.
96. **Wilson SAK** – Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 34:295-507, 1912.